

博士論文

四種の Fawcettimine 関連
リコポジウムアルカロイドの全合成

金沢大学大学院自然科学研究科
生命科学専攻
生理活性物質科学講座
学籍番号 1123032305
氏名 伊藤 直哉
主任指導教員 向 智里

目次

序論

第一節	リコポジウムアルカロイドの概説	1
第二節	Fawcettimine 型リコポジウムアルカロイドの全合成	4
第三節	Pauson-Khand 反応及び Pauson-Khand 反応を鍵反応とした全合成	10
第四節	まとめ	15

本論

第一章 アレネン体の分子内 Pauson-Khand 型反応を活用した

縮環部に四級炭素を有するビシクロ[4.3.0]骨格構築法の開発

第一節	縮環部に四級炭素を有するビシクロ[4.3.0]骨格の構築	16
第二節	トリシクロ[6.4.0.0 ^{1,5}]ドデセノン骨格の構築	22
第三節	テトラヒドロピリジンを二重結合成分とするアレネン体の分子内 Pauson-Khand 型反応の検討	25

第二章 四種の Fawcettimine 関連リコポジウムアルカロイドの全合成

第一節	四種の Fawcettimine 関連リコポジウムアルカロイドの概要	27
第二節	逆合成解析	27
第三節	トリシクロ[7.3.0.0 ^{1,5}]ドデカノン骨格の立体選択的構築	30
第四節	連続的光延反応によるアゾナン環構築の検討	33
第五節	連続的求核置換反応によるアゾナン環構築	35
第六節	四種の Fawcettimine 関連リコポジウムアルカロイドの全合成	37

結論	41
----	----

謝辞	43
----	----

実験項	44
-----	----

参考文献	59
------	----

NMR スペクトル	63
-----------	----

X 線結晶構造解析データ	98
--------------	----

略語表

Ac	acetyl
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bu, ⁿ Bu	normal (primary) butyl
^t Bu	<i>tert</i> -butyl
cod	1,5-cyclooctadiene
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
CSA	10-camphorsulfonic acid
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-dichloroethane
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethyl sulfoxide
DMTST	dimethyl(methylthio)sulfonium triflate
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
DTBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridine

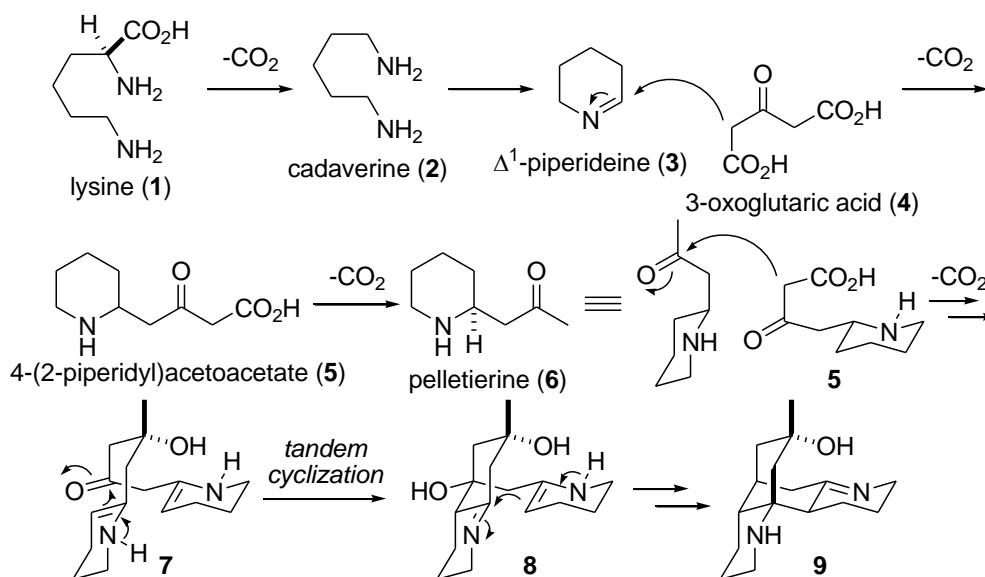
Et	ethyl
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
IBX	<i>o</i> -iodoxybenzoic acid
KHMDS	potassium hexamethyldisilazide
Me	methyl
MOM	methoxymethyl
Ms	methanesulfonyl (mesyl)
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
Ns	<i>o</i> -nitrobenzenesulfonyl
PCC	pyridinium chlorochromate
Ph	phenyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
^{<i>i</i>} Pr	isopropyl
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBAI	tetrabutylammonium iodide
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl (triflyl)

TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TMANO	trimethylamine <i>N</i> -oxide
TMS	trimethylsilyl
TMTU	tetramethylthiourea
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl (tosyl)

序論

第一節 リコポジウムアルカロイドの概説

ヒカゲノカズラ科 *Lycopodium* 属植物は多年生の常緑シダで、全世界に 500 種以上が分布し、特に熱帯に多くの種が自生するとされており、日本にも 22 種生息していることが知られている¹。1881 年に Bödeker により、*Lycopodium complanatum* から lycodine が単離されて以来、*Lycopodium* 属植物含有成分の化学的研究が精力的に行われ、現在までに単離、構造決定されたリコポジウムアルカロイドは 250 種以上にのぼり、様々な変化に富んだ多彩な環構造を有する化合物群を形成している²。Spenser らの生合成実験を基に、Takayama らによってリコポジウムアルカロイドの生合成経路が提唱されている(Scheme 1)³。これに従うと、リコポジウムアルカロイドは lysine (1)由来の二次代謝産物であり、1 はまず脱炭酸により炭素数 5 の cadaverine (2)を与え、更に Δ^1 -piperidine (3)へ変換される。3 は 3-oxoglutaric acid (4)と縮合して 4-(2-piperidyl)acetoacetate (5)を生じ、続く脱炭酸によって pelletierine (6)となる。次に 6 と 5 の縮合、酸化を経て分子内に 2 つのエナミンを有する化合物 7 を与え、分子内タンドム型環化反応により四環性の生合成仮想中間体 9 が生成する。

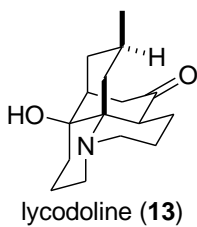
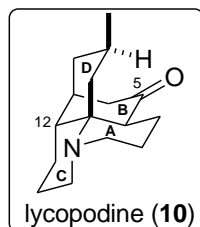


Scheme 1

この中間体 9 が基本骨格となり、さらに再環化や転位などを経て多様なリコポジウムアルカロイドが生じるが、これらの骨格はそれぞれ lycopodine (10)、lycodine (11)、fawcettimine (12) に代表される三つのグループと、「その他」のグループの四つに大別することができる²。Lycopodine 型のアルカロイドは最も種類が多く、lycodoline (13)が代表的なものである(Figure 1)。これらはキノリチジン骨格(A-C 環)を含む四つの六員環が連結した骨格を有することが特徴で、C5 位に酸素官能基を持つものが多い。Lycodine 型アルカロイドも一般に四つの環構造を有しており、B-D 環は lycopodine 型と同様である。しかしながら、A 環が lycopodine 型とは異なり、ピリジン環もしくはピリドン環となっている。この lycodine 型のアルカロイ

ドには、アセチルコリンエステラーゼ(AChE)阻害活性を有するものが多く、中でも 1986 年に *Lycopodium serratum* Thumb. より単離、構造決定された huperzine-A (14)は強力な AChE 阻害活性を示し、記憶力を増強させる作用があることから、アルツハイマー病等の記憶障害への臨床応用が期待されている⁴。

1. Lycopodine Group



2. Lycodine Group

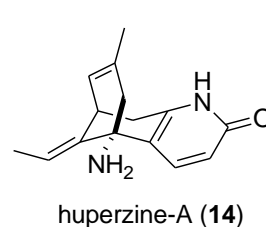
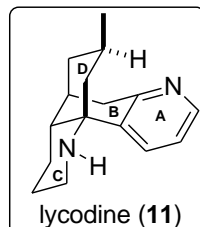
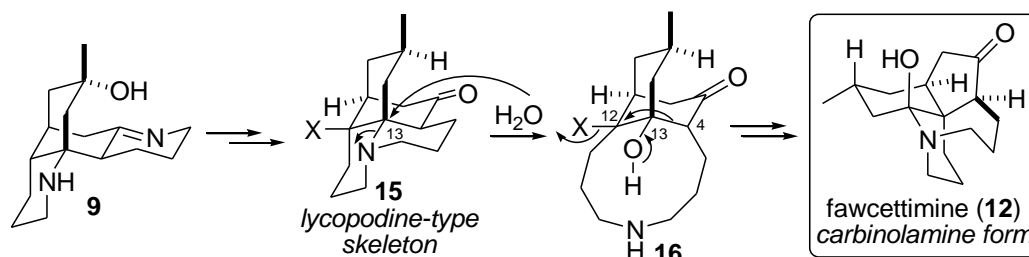


Figure 1

Fawcettimine 型のアルカロイドは、 $C_{16}N$ の基本骨格で構成されており、lycopodine 型と同様に種類が多く、いずれも lycopodine 型から派生すると考えられている(Scheme 2)^{3b}。即ち、Scheme 1 の生合成仮想中間体 **9** から生じた lycopodine 型の中間体 **15** の 13 位に水が求核付加し、13 位の炭素 - 窒素結合が切断される。次に、中間体 **16** の Wagner-Meerwein 型転位により、13 位がカルボニル基へ変換されると同時に、4 位炭素の 12 位への転位が進行して fawcettimine 骨格が生成するものと考えられている。



Scheme 2

Fawcettimine はカルビノールアミン型 (12)とケトアミン型 (17)の二つの構造異性体が知られ、熱力学的に安定なカルビノールアミン型の fawcettimine (12)は、一つの四級炭素と、五員環、六員環及び七員環が縮合した複雑な構造を有していることが特徴として挙げられる (Figure 2)。また、fawcettimine (12)から脱水が起こった fawcettidine (18)も知られている。一方、ケトアミン型の代表として sieboldine-A (19)を挙げることができ、それぞれのタイプのアルカロイドが多数単離されている。

3. Fawcettimine Group

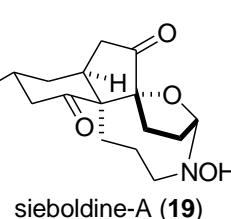
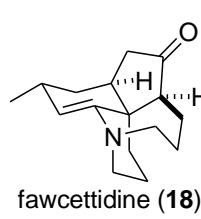
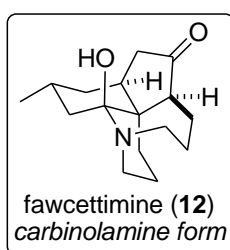
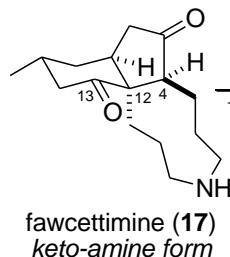


Figure 2

最後に、前述の三つの基本骨格とは異なる構造を有するリコポジウムアルカロイドは、「その他」の群として一括分類されている(Figure 3)。Figure 3 に示した *cernuine* (21) の様なアルカロイドが「その他」の群に分類されているが、それらのほとんどは *phlegmarine* (20) を前駆体として生合成されると考えられている。なお、単離、構造決定されるリコポジウムアルカロイドの数は現在もお増え続けており、単離・精製並びに分析技術の発達に伴い、その数は今後も更に増加することが予想される。

4. Miscellaneous Group

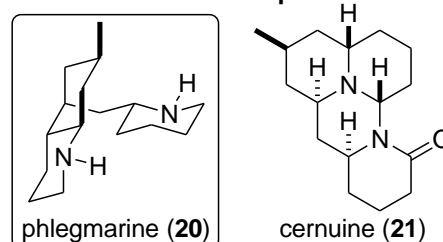
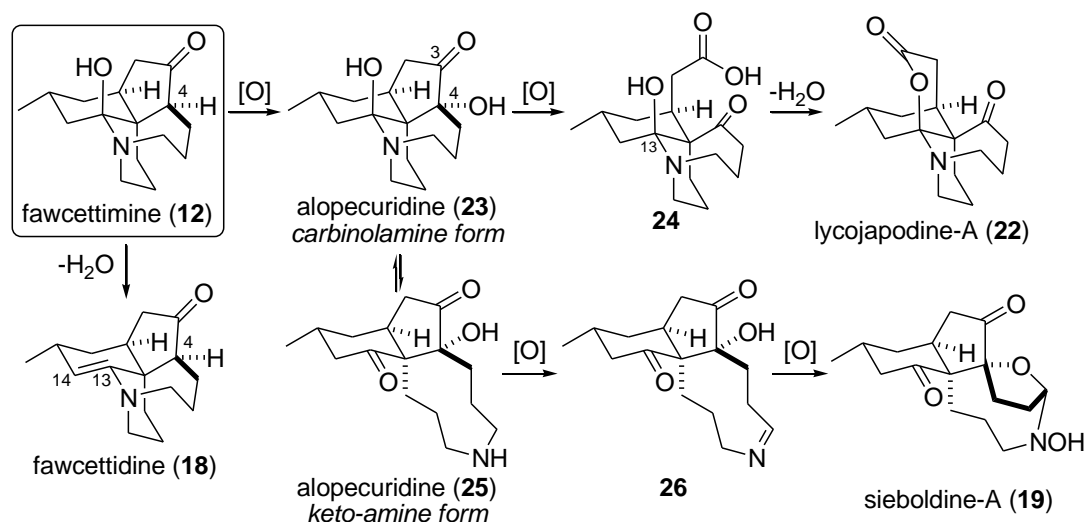


Figure 3

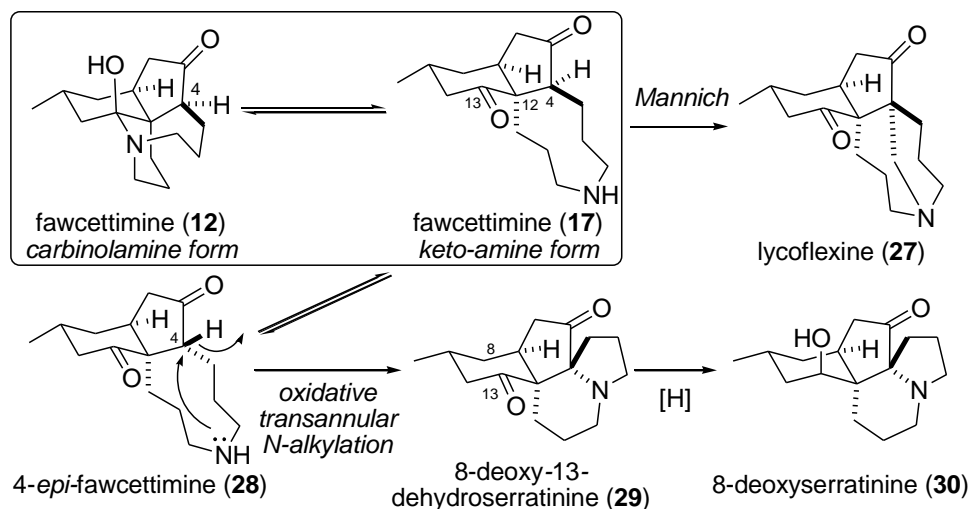
ところで、リコポジウムアルカロイドの中には強力な AChE 阻害活性を示す化合物が存在するが、それらは従来、*huperzine-A* (14) に代表される *lycodine* 型のアルカロイドに限定されていた^{2c}。一方で近年、*fawcettimine* 型に分類される *sieboldine-A* (19) や *lycojapodine-A* (22) においても AChE 阻害活性や抗ヒト免疫不全ウイルス(HIV)活性等の興味深い生物活性が確認されるに至り、*fawcettimine* 型のリコポジウムアルカロイドへの注目度は飛躍的に高まった⁵。*Fawcettimine* 型アルカロイドの中で最も有名な(+)-*fawcettimine* (12) は、1959 年に Burnel によりジャマイカのブルーマウンテン山脈に生息する *Lycopodium fawcetti* から単離されたアルカロイドで⁶、後に Inubushi により構造決定された⁷。*Fawcettimine* 型に属する多くの類縁アルカロイドは、12 を共通中間体として生合成されると提唱されている(Scheme 3)⁸。例えば、12 のヘミアミナル部分が脱水し、13 位、14 位に二重結合が導入されれば *fawcettidine* (18) が生成する。また、12 の 4 位に酸化によって水酸基が導入されれば *alopecuridine* (23) が生成し、続いて 23 の C₃-C₄ 結合が酸化的開裂を受ければカルボン酸誘導体 24 となり、更に 24 の分子内脱水縮合が進行して、ラクトン環が形成されれば *lycojapodine-A* (22) が得られる。一方、23 がケトアミン型の 25 へ異性化した後、酸化されるとイミン体 26 を形成し、更なる酸化が進めば *sieboldine-A* (19) が生成されることになる。



Scheme 3

また、12 がケトアミン型の 17 に異性化後、分子内 Mannich 反応が進行すると *lycoflexine* (27) を与える(Scheme 4)。一方、17 の 4 位で異性化して 4-*epi*-*fawcettimine* (28) を生じた後、

窒素原子から4位への渡環反応が進行すれば 8-deoxy-13-dehydroseerratinine (**29**)が得られ、次いで**29**の13位のカルボニル基が立体選択的に還元され、8-deoxyseerratinine (**30**)が生成する。

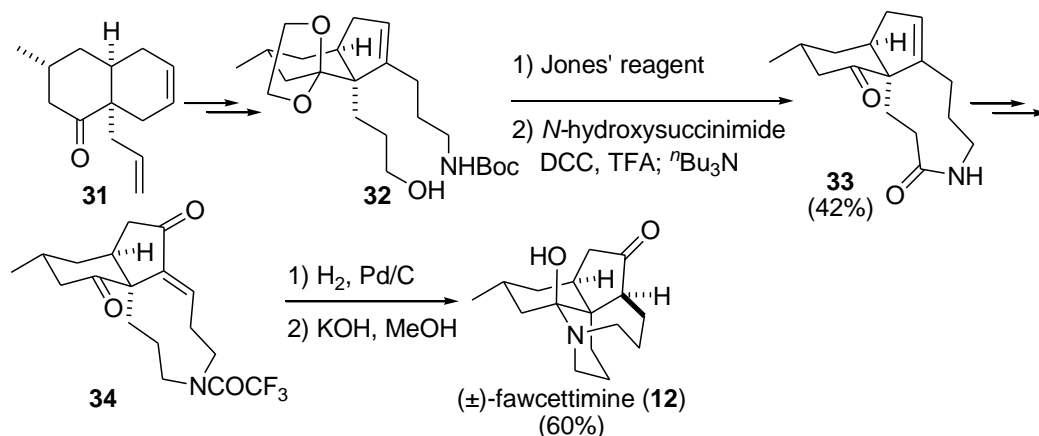


Scheme 4

以上のような構造的相関に鑑みると、fawcettimine (**12**)の効率的な合成法を確立できれば、様々な関連アルカロイド類の合成が可能になるものと推察される。加えて、これら類縁体の中には前述の様に興味深い生物活性を示すものが含まれる。著者は fawcettimine 型リコポジウムアルカロイドが持つこれらの特徴に興味を抱き、その全合成研究に着手することにした。次節以降で、fawcettimine 及びその関連アルカロイドの全合成報告を紹介し、著者が本研究に至った経緯について説明したい。

第二節 Fawcettimine 型リコポジウムアルカロイドの全合成

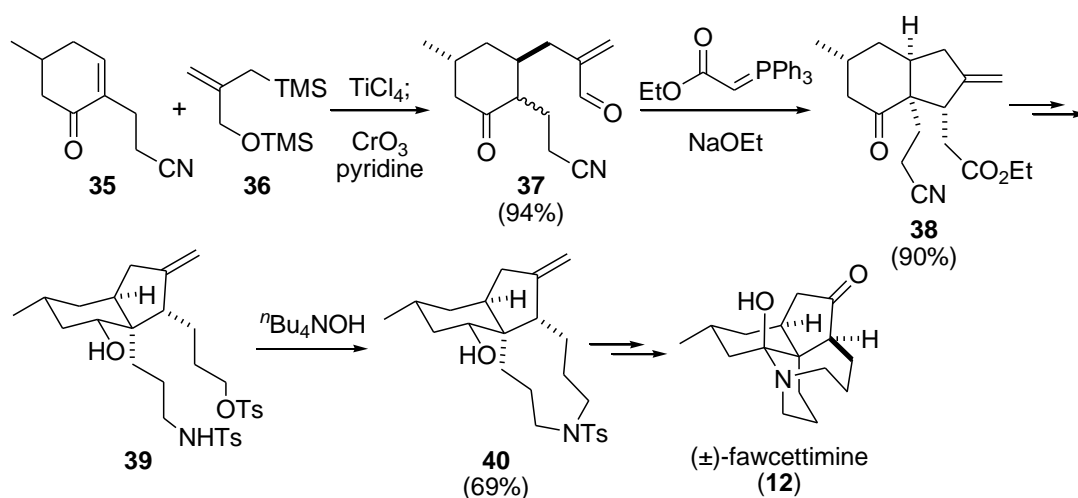
1979年に、Inubushi らは(±)-fawcettimine (**12**)の最初の全合成を報告している(Scheme 5)⁹。彼らはまず、シクロヘキセノン誘導体とブタジエンとの Diels-Alder 反応により立体選択的に合成したビスクロ体 **31** に種々の化学修飾を行い、アミドアルコール体 **32** へ誘導した。次に、**32** の水酸基を Jones 酸化に付しカルボキシ基へ変換し、引き続く分子内脱水縮合により9員環ラクタム体 **33** を合成した後、数工程の官能基変換を経てジケトン体 **34** を得た。得ら



Scheme 5

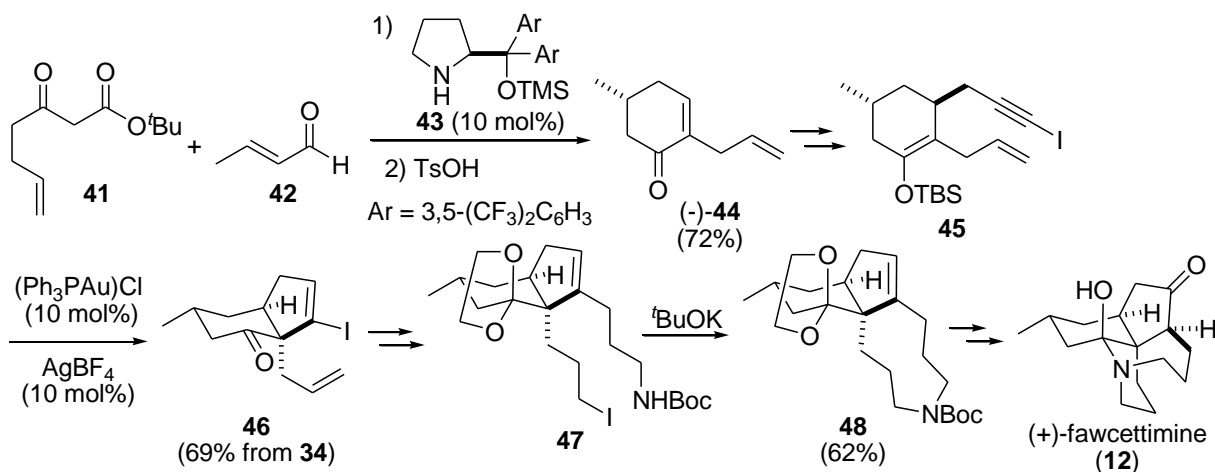
れた **34** のオレフィン部の接触還元と窒素原子の脱保護により(±)-fawcettimine (**12**)の初の全合成を達成した。

Inubushi らの報告の 7 年後の 1986 年、Heathcock らは(±)-fawcettimine (**12**)の全合成を行い^{10a}、更に 1989 年にはいくつかの実験と計算から、カルビノールアミン構造を有する(±)-**12** とその異性体との相関関係を明らかにしている(Scheme 6)^{10b}。Heathcock らは最初に、シクロヘキセノン誘導体 **35** とアリルシラン体 **36** との立体選択的 Sakurai 反応¹¹と、それに続く酸化クロムを用いた水酸基の酸化によって、アルデヒド体 **37** を得た。次に、Horner-Wadsworth-Emmons 反応と連続的な分子内 1,4-付加反応によりビシクロ体 **38** を立体選択的に合成し、種々の化学修飾を経てスルホンアミド体 **39** へ誘導した。得られた **39** を塩基処理したところ閉環反応が進行し、アゾナン環を有する三環性化合物 **40** が得られた。最後に数工程の官能基変換を行い、(±)-fawcettimine (**12**)の全合成を達成している。



Scheme 6

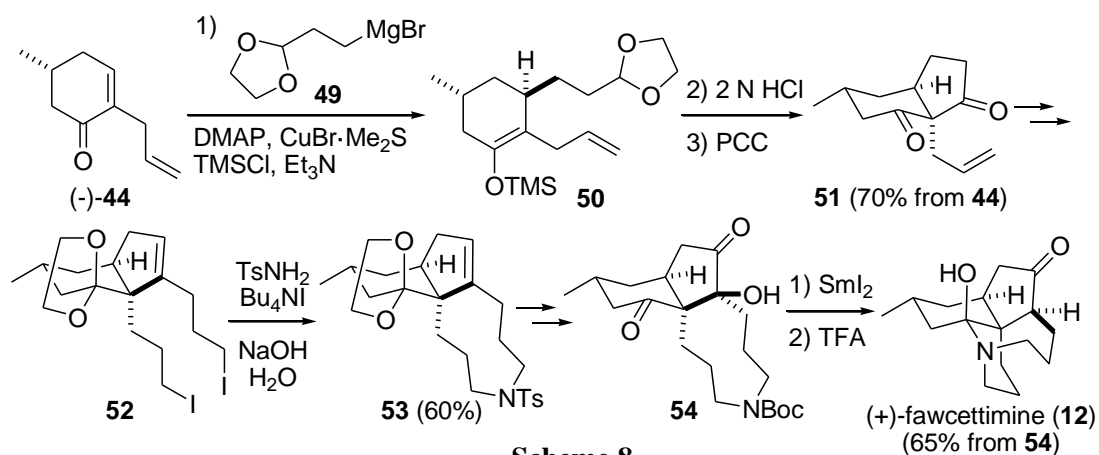
2007 年、fawcettimine (**12**)の初の不斉全合成が Toste らによって報告された(Scheme 7)¹²。彼らはプロリン触媒 **43** を用いた β -ケトエステル体 **41** とクロトンアルデヒド **42** との不斉 1,4-付加と、それに続くアルドール縮合¹³により、光学活性シクロヘキセノン体(-)-**44** を合成し、**44** からシリルエノールエーテル体 **45** へ誘導した。得られた **45** を自身が開発したカチオン



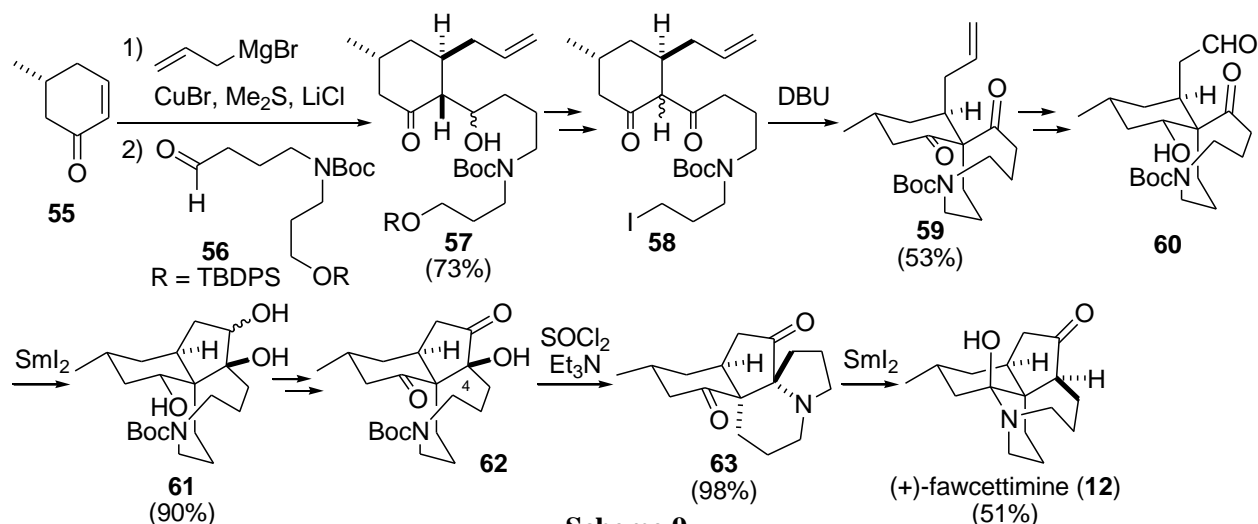
Scheme 7

性金錯体を用いた閉環反応に付し、不斉四級炭素を立体選択的に構築した¹⁴。続いて、ビシクロ体 **46** から鈴木カップリングによる側鎖の導入や、末端オレフィンのヒドロホウ素化 - 酸化、生じた水酸基のヨウ素化を経てアミド体 **47** とした後、分子内 S_N2 反応によりアゾナン環を形成させ、三環性化合物 **48** を得た。得られた三環性化合物 **48** を用いて数工程の官能基変換を行い、(+)-fawcettimine (**12**)の不斉全合成を達成した。

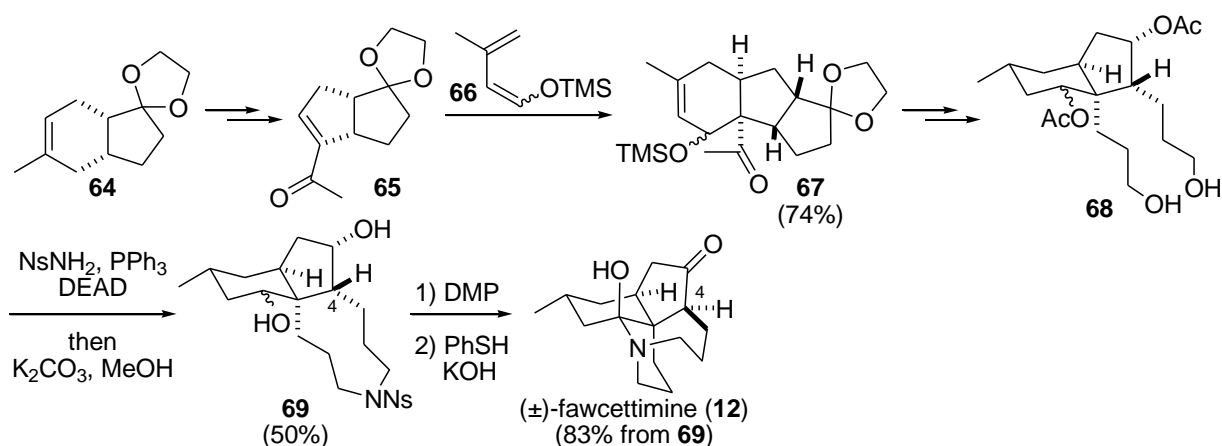
この Toste らの全合成報告を皮切りに、近年多くの研究グループが活発に fawcettimine (**12**)の全合成を報告している。2011 年に Yang らは、Helquist 環化反応¹⁵を用いて合成したビシクロ体 **51** を鍵中間体とする、(+)-fawcettimine (**12**)の全合成を報告した(Scheme 8)¹⁶。まず彼らは、Toste らと同様の出発物質であるシクロヘキセノン体(-)-**44** に Grignard 試薬 **49** を Michael 付加させた後、生じたシリルエノールエーテル体 **50** の酸処理と PCC 酸化によって、鍵中間体となるビシクロ体 **51** を合成した。得られた **51** から数工程の官能基変換を経てジヨウ素化体 **52** へ誘導し、ヨウ化テトラブチルアンモニウム及びトシルアミドと塩基性条件下処理して連続的 S_N2 反応を進行させ、三環性化合物 **53** を得た。続いて、得られた **53** から α -ヒドロキシケトン体 **54** へ変換後、ヨウ化サマリウムを用いた水酸基の還元的除去と酸処理によって、(+)-fawcettimine (**12**)の全合成を達成している。



翌年の 2012 年、Lei らは分子内ピナコールカップリング反応¹⁷を鍵反応として、(+)-fawcettimine (**12**)の全合成を達成した(Scheme 9)¹⁸。彼らはまず、光学活性なシクロヘキセノン体 **55** へ有機銅試薬の Michael 付加によるアリル基の導入を行い、生じたエノラート中間体をアルデヒド体 **56** により捕獲して、 β -ヒドロキシケトン体 **57** を得た。次に **57** をジケトン体 **58** へ変換後、DBU と処理して分子内求核置換反応を進行させ、所望の立体化学を持つスピロ化合物 **59** を得た。**59** の六員環上のカルボニル基の立体選択的還元と、オレフィンの Lemieux-Johnson 酸化を経てアルデヒド体 **60** へ導いた。続いて、ヨウ化サマリウムを用いた分子内ピナコールカップリング反応を行い、立体選択的にトリオール体 **61** を合成した。**61** をジケトン体 **62** へ誘導後、トリエチルアミン存在下塩化スルフリルと処理したところ、窒素原子から 4 位の炭素原子への求核攻撃と Boc 基の脱離が進行し、四環性化合物 **63** が得られた。最後に **63** をヨウ化サマリウムと反応させたところ、一挙に 4 位の炭素 - 窒素結合の開裂と、窒素原子から六員環上のカルボニル基への巻き込みが起こり、(+)-fawcettimine (**12**)の全合成が完了できた。

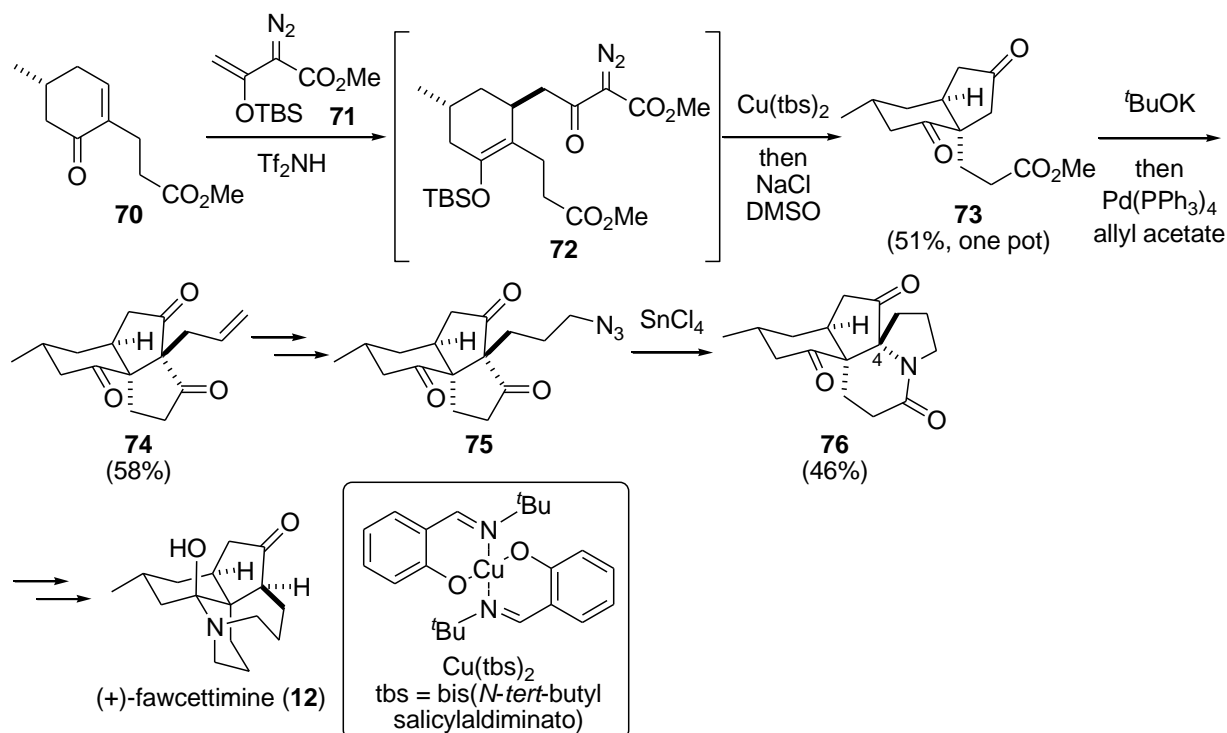


同年、Williams らによる(±)-fawcettimine (**12**)の全合成が報告された(Scheme 10)¹⁹。彼らはイソプレンとシクロペンテン誘導体の Diels-Alder 反応によって合成した三環性化合物 **64** を α,β -不飽和ケトン体 **65** へ変換し、ジェン体 **66** との Diels-Alder 反応を再度行い四環性化合物 **67** を得た。種々の官能基変換を経てジオール体 **68** を合成後、ノシルアミドとの連続的光延反応²⁰によるアゾナン環構築と塩基性条件下におけるアセチル基の除去を one pot で行い、三環性化合物 **69** へ誘導した。最後に、**69** の水酸基を酸化した後ノシル基を除去すると、4 位の異性化とヘミアミナル形成が進行し、(±)-fawcettimine (**12**)が得られた。



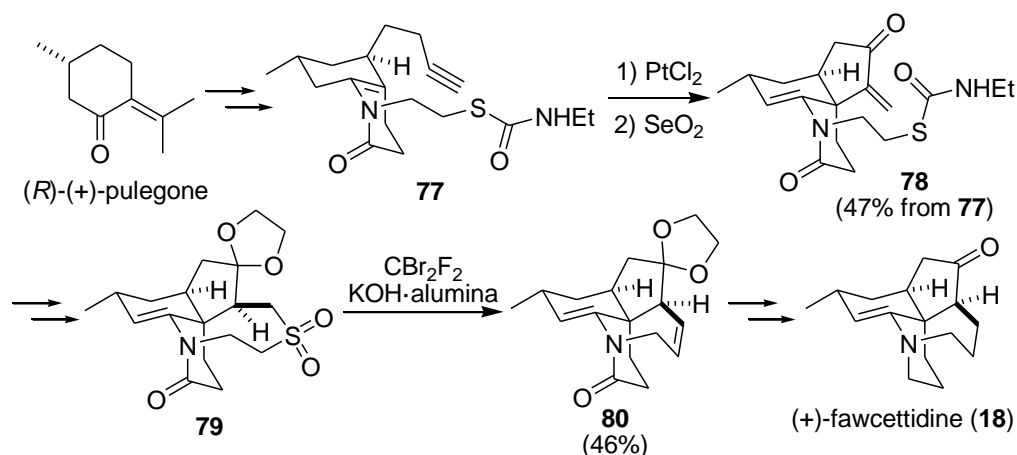
2013 年、Tu 及び Wang らは、Dieckmann 縮合と辻 - Trost 反応による三環性骨格構築を鍵反応とした、(+)-fawcettimine (**12**)の全合成を報告している(Scheme 11)²¹。彼らは (*R*)-(+)-pulegone より四工程で誘導したシクロヘキセン体 **70** を、ビス (トリフルオロメタンスルホン) イミド存在下シリルエノールエーテル体 **71** と処理する向山 - Michael 付加反応によりジエステル体 **72** の合成を行った。更に、Cu(tbs)₂を用いたカルベン挿入反応²²による五員環形成と Krapcho 脱炭酸を one pot で行い、ビスクロ体 **73** を得た。次に、得られた **73** の Dieckmann 縮合によって生じたエノラート中間体を、Pd(PPh₃)₄ 存在下アリルアセテートと処理する辻 - Trost 反応の条件に付し、三環性化合物 **74** を得た。**74** から数工程の官能基変換を

経てアジ化体 **75** へ誘導した後、四塩化スズを用いた Schmidt 反応を適用して四環性のラクタム体 **76** を合成し、続いてラクタムのカルボニル酸素原子の脱酸素化と、ヨウ化サマリウムによる 4 位の炭素 - 窒素結合の開裂を行い、(+)-fawcettimine (**12**)の全合成を達成した。



Scheme 11

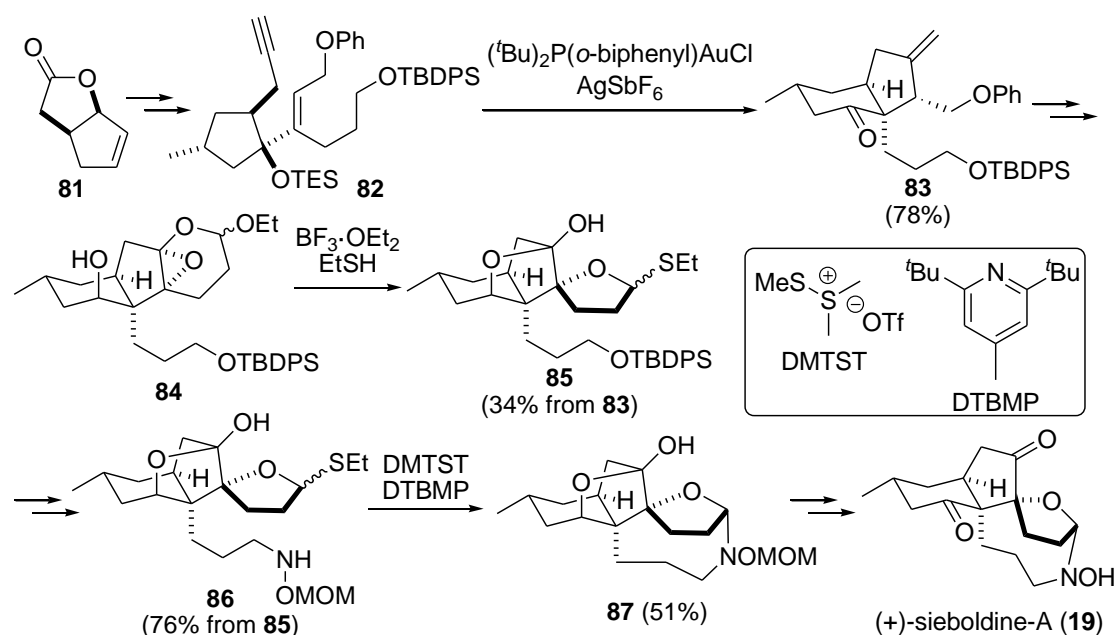
Fawcettimine (**12**)の類縁アルカロイドの全合成研究も活発に行われている。Dake らは 2008 年に、自身の開発した白金触媒を用いる分子内環化反応²³を活用して(+)-fawcettidine (**18**)の初の全合成を報告した(Scheme 12)²⁴。彼らは市販の(*R*)-(+)-pulegone から 7 工程を経て誘導したエナミド体 **77** を塩化白金と処理し、アルキンとエナミド部位との環化反応を行った後、二酸化セレンを用いるアリル位酸化により、三環性化合物 **78** を得た。得られた **78** の硫黄原子からエノン部位への Michael 付加反応と、その後の官能基変換によりエナミド体 **79** とした。この **79** に Ramberg-Bäcklund 反応²⁵の条件を適用して二酸化硫黄の脱離に伴うテトラヒ



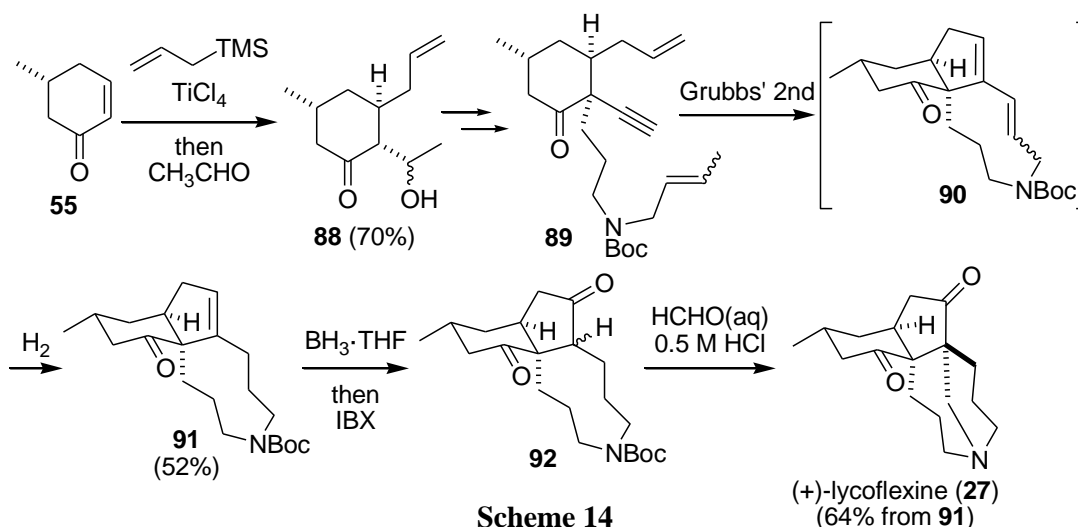
Scheme 12

ドロアゼピン環形成を進行させ、**80** を得た。最後に、**80** から種々の官能基変換を経て、(+)-fawcettidine (**18**)の初めての不斉全合成が達成された。

二年後の 2010 年、Overman らは(+)-sieboldine-A (**19**)の初の不斉全合成を報告している (Scheme 13)²⁶。まず、光学活性なテトラヒドロシクロペンタフラノン体 **81** から誘導したエンイン体 **82** をカチオン性の金触媒と処理したところ、ピナコール型の転位に伴う環拡大反応と 1,6-エンイン環化反応²⁷が一挙に進行し、シスのハイドロインドノン体 **83** が立体選択的に得られた。**83** をアルコール体 **84** へ変換した後、トリフルオロボラン - ジエチルエーテル錯体を用いたカスケード反応により四環性化合物 **85** へ誘導した。その後の官能基変換を経て得られるアミン体 **86** と DMTST²⁸ との反応を行ったところ、グリコシル化が進行し、五環性化合物 **87** が得られた。**87** から更なる官能基変換によって、(+)-sieboldine-A (**19**)の不斉全合成が達成された。



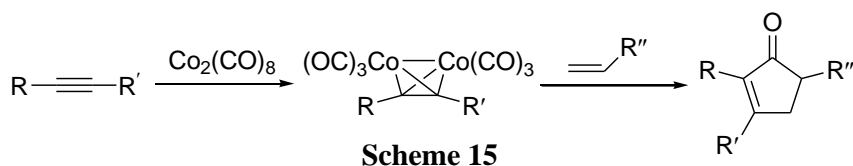
同年、(+)-lycoflexine (**27**)の初の全合成が Mulzer らによって報告された (Scheme 14)²⁹。



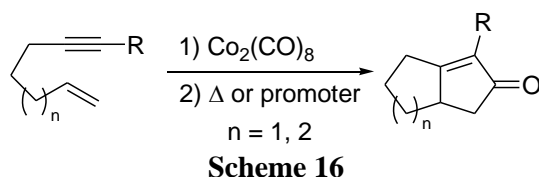
彼らは光学活性なシクロヘキセノン体 **55** を出発物質として、タンデム型桜井 - アルドール反応³⁰によってアルコール体 **88** へ誘導した後、数工程の官能基変換を経てジエンイン体 **89** を得た。この **89** に第二世代 Grubbs 触媒を用いたエンインメタセシスとオレフィンの位置選択的還元を one pot で行い、三環性化合物 **91** を合成し、オレフィンのヒドロホウ素化、生じた水酸基の IBX 酸化によってジケトン体 **92** へ変換した。この **92** をホルマリリンと塩酸で処理したところ Boc 基の脱離に続く Mannich 反応が進行し、8 工程で(+)-lycoflexine (**27**) の全合成が達成された。

第三節 Pauson-Khand 反応及び Pauson-Khand 反応を鍵反応とした全合成

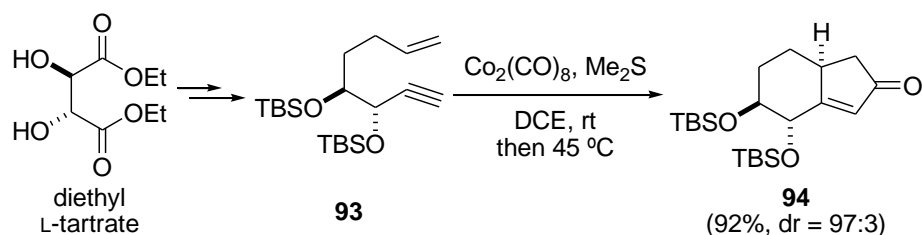
ここまで述べてきた様に、数多くの研究者が fawcettimine 群のリコポジウムアルカロイドの全合成研究を盛んに進めてきた。一方で、著者が所属する研究室では既に、Pauson-Khand 反応³¹を鍵反応とした 5 種の fawcettimine 関連リコポジウムアルカロイドの全合成を報告している³²。Pauson-Khand 反応とは、1973 年に Pauson と Khand らによって報告されたアルキン、アルケン、一酸化炭素の形式的な[2+2+1]型環化付加反応である^{31a}。本反応では、アルキンをジコバルトオクタカルボニルと処理し、対応するアルキン - コバルト錯体とした後、アルケンとの付加反応を熱あるいはプロモーターの存在下進行させることで、対応するシクロペンテノン誘導体を一挙に構築することが可能である(Scheme 15)。



Pauson-Khand 反応はその発見以来、数多くの研究がなされてきた。アルキンとアルケン分子内に併せ持つエンイン体の分子内 Pauson-Khand 反応では、二環性化合物を一挙に合成可能な点から、ビスシクロ[3.3.0]オクテノン及びビスシクロ[4.3.0]ノネノン誘導体の有用な構築法としてその名を轟かせている(Scheme 16)^{31b}。

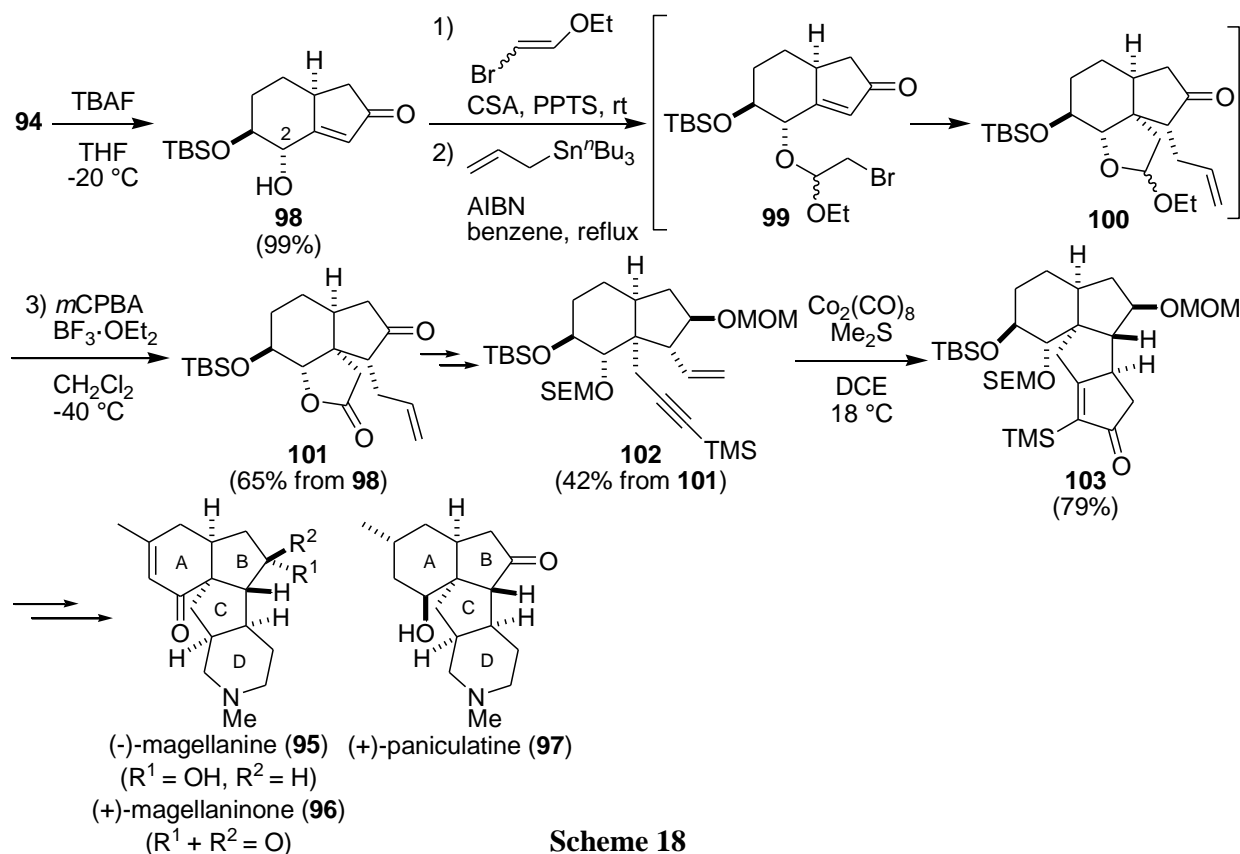


著者の所属する研究室では、市販品として容易に入手可能な L-酒石酸ジエチルを出発原料として、プロパルギル位に酸素官能基を有する光学活性エンイン体 **93** を合成した。更にこれを、プロモーターのジメチルスルフィド³³存在下、1,2-ジクロロエタン中室温でジコバルトオクタカルボニルと処理した後、45°C で加熱すると、分子内 Pauson-Khand 反応が進行し、ビスシクロ[4.3.0]誘導体 **94** が収率 92%、ジアステレオマー比 97:3 と高立体選択的に生成することが見出された(Scheme 17)^{32a,34}。この方法は、鎖状の化合物から二環性化合物を一挙に構築可能な分子内 Pauson-Khand 反応の特徴を活用している点に加え、高立体選択的な光学活性ビスシクロ体の合成が可能であることから、天然物合成において強力なツールとなり得る。



Scheme 17

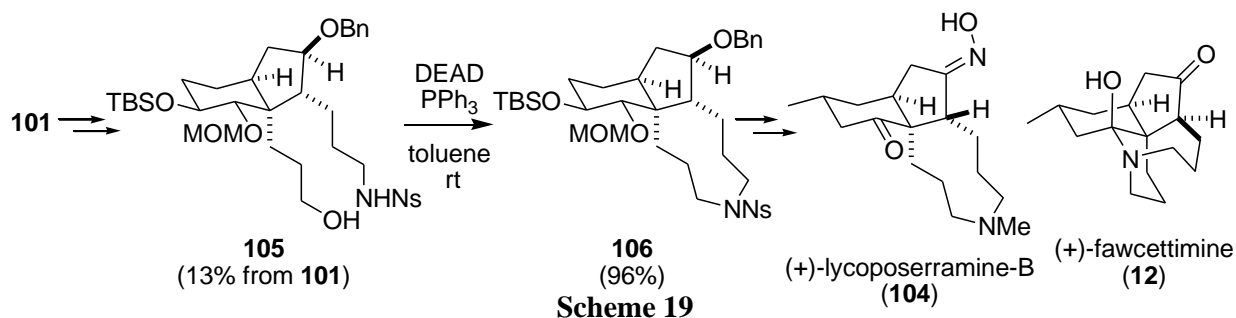
事実、2007 年に著者の所属する研究室では、このビスクロ体 **94** から、fawcettimine 型のリコポジウムアルカロイドに分類される 3 つの天然物、(-)-magellanine (**95**)、(+)-magellaninone (**96**)、(+)-paniculatine (**97**)の全合成を達成した(Scheme 18)^{32a}。本全合成の特徴として、(i) **98** の 2 位の水酸基を利用した Ueno-Stork 反応³⁵ による 5 員環アセタールの形成を伴う縮環部の四級炭素構築とアリル基の立体選択的導入(化合物 **100**)、(ii) **100** から **101** を経て誘導したエンイン体 **102** を用いる二度目の分子内 Pauson-Khand 反応によって、標的天然物の CD 環への足がかりとなるビスクロ[3.3.0]骨格(化合物 **103**)を立体選択的に構築している 2 点が挙げられる。



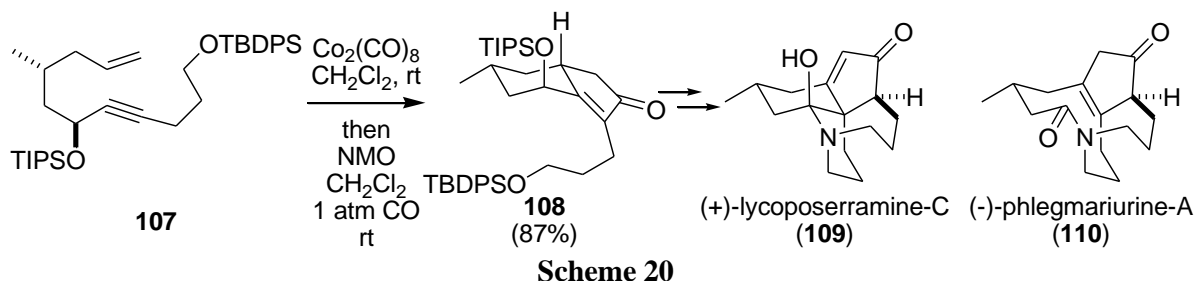
Scheme 18

三年後の 2010 年、著者の所属する研究室では先の全合成の合成中間体であったラクトン体 **101** から 2 種の fawcettimine 型のリコポジウムアルカロイド、(+)-lycoposerramine-B (**104**) 及び(+)-fawcettimine (**12**)の全合成も達成した(Scheme 19)^{32b}。**101** から 11 工程で誘導したビスクロ体 **105** をトルエン中室温で DEAD、トリフェニルホスフィンと処理したところ、**105** のアルコール部分とスルホンアミド部分との分子内光延反応が進行してアゾナン環が形成され、96%の収率で **106** が得られた。この三環性化合物 **106** を鍵中間体として、

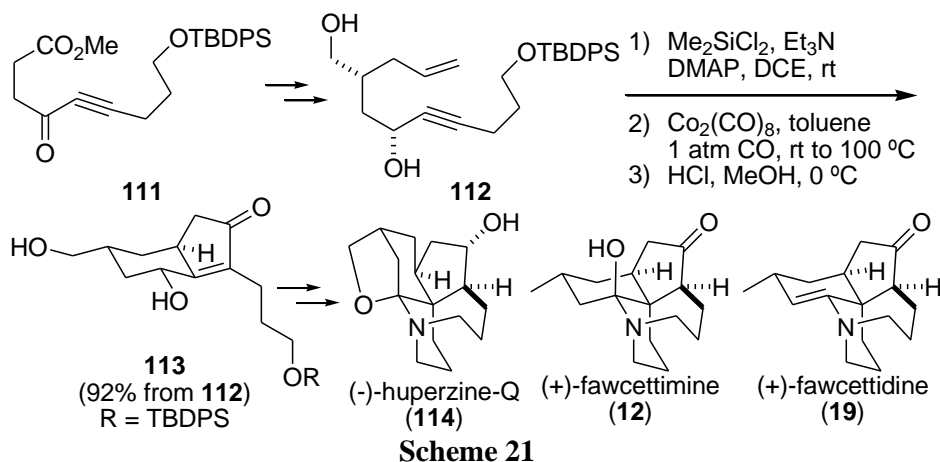
(+)-lycoposerramine-B (**104**)及び(+)-fawcettimine (**12**)へ導いている。



Fawcettimine 型リコポジウムアルカロイドの全合成研究において、Takayama らも Pauson-Khand 反応を活用している(Scheme 20)³⁶。彼らは市販のクロトンアミド体から誘導した光学活性なエンイン体 **107** をアルキン - コバルト錯体とした後、NMO をプロモーターとする Pauson-Khand 反応により、閉環体 **108** を高立体選択的に合成した。これを鍵中間体として、2009 年に(+)-lycoposerramine-C (**109**)と(-)-phlegmariurine-A (**110**)の全合成を達成した^{36a}。

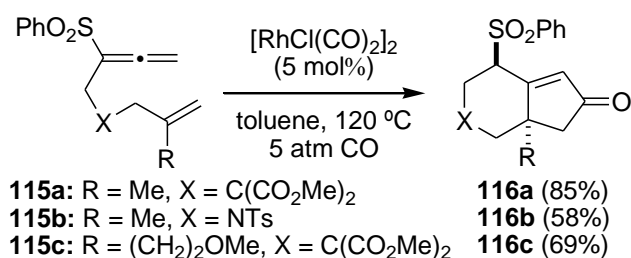


2011 年 Takayama らは、ケトン体 **111** に Corey-Bakshi-Shibata 還元を適用し、プロパルギル位に *R* 配置の二級水酸基を導入し、続いて数工程の官能基変換を経て光学活性なエンイン体 **112** へ誘導した(Scheme 21)。次に **112** のジオール部分をケイ素原子で架橋させて構造を固定化させた後、Pauson-Khand 反応とケイ素原子の除去により、閉環体 **113** を高立体選択的に得た。得られた **113** を共通の合成中間体として(-)-huperzine-Q (**114**)^{36b} の初の全合成を、また、翌年の 2012 年には(+)-fawcettimine (**12**)と(+)-fawcettidine (**19**)^{36c} の全合成をそれぞれ報告している。



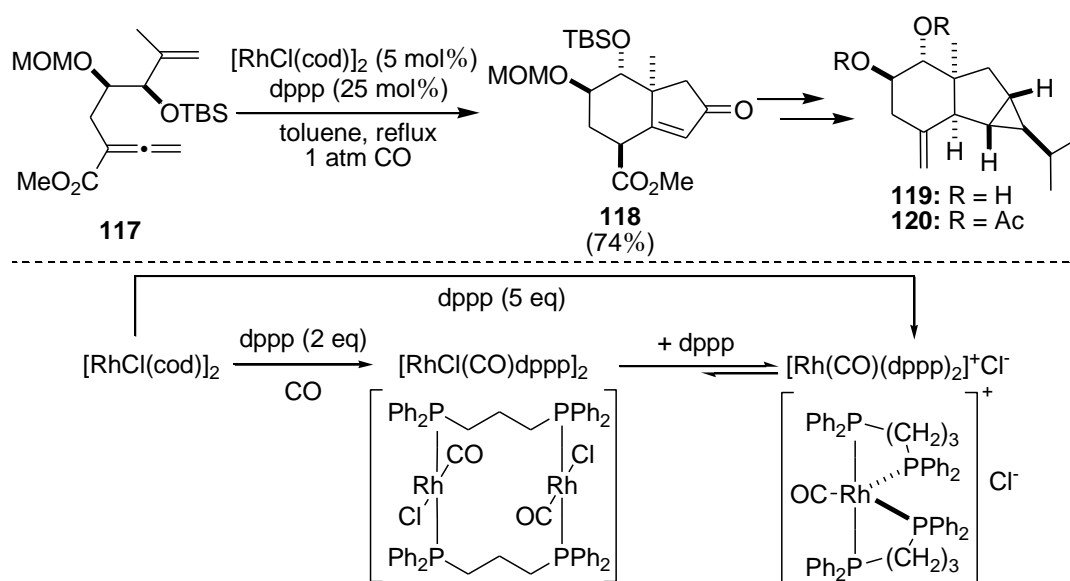
以上の様に、分子内 Pauson-Khand 反応が fawcettimine 型のリコポジウムアルカロイドに共通するビスクロ[4.3.0]骨格の構築に非常に効果的な手法となることが見出されている。しか

しながら、先に示した著者の所属する研究室による五例の全合成³²では、出発物質である L-酒石酸ジエチルから Pauson-Khand 反応の基質となるエンイン体 **93** へ導くまでの過程や、標的天然物群に共通する 15 位のメチル基の合成終盤での立体選択的導入に、多くの工程数を要しており、その結果市販品から天然物への変換に 37 から 46 もの工程が必要となり、改善すべき課題となっていた。他方、著者の所属する研究室では、集積型二重結合の一つであるアレンをアルケンやアルキンの代替 π 成分として Pauson-Khand 反応に応用する研究が展開されている。2006 年には、1,1-二置換アルケンとスルホニルアレンを分子内に有するアレネン体 **115** を触媒量の $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ 存在下、一酸化炭素加圧下で加熱すると、閉環反応が進行し、対応するビシクロ[4.3.0]誘導体 **116** が高収率で得られることを報告した(Scheme 22)³⁷。



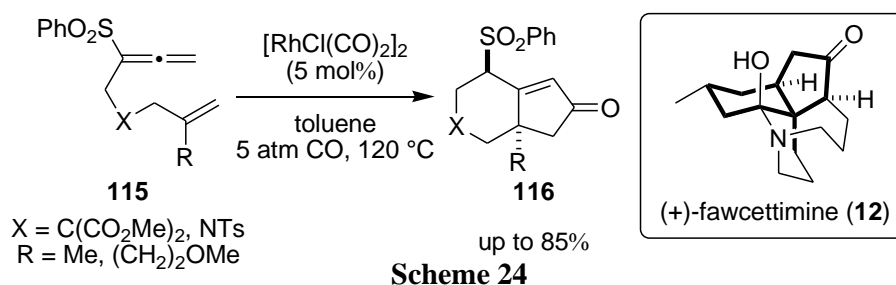
Scheme 22

更に 2008 年には、本法を応用した天然物合成も報告している(Scheme 23)³⁸。スルホニル基の代わりにメトキシカルボニル基が置換したアレんと、1,1-二置換アルケンとを併せ持つアレネン体 **117** を用いて分子内 Pauson-Khand 型反応を行い、ビシクロ[4.3.0]誘導体 **118** を合成し、その後種々の官能基変換を経て、シクロアクセン天然物 **119** 及び **120** の最初の全合成を達成している。この際の Pauson-Khand 型反応においては、Scheme 22 に示した条件では反応が進行しなかったことから、5 mol% の $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ と 25 mol% の dppp から調製したカチオン性ロジウム錯体 $[\text{RhCO}(\text{dppp})_2]\text{Cl}$ を用いて³⁹、トルエン中、一酸化炭素気流下で加熱還流し、目的のビシクロ体 **118** を単一のジアステレオマーとして収率 74% で得ている。



Scheme 23

この Pauson-Khand 型反応における注目すべき点は、従来のエンイン体の Pauson-Khand 反応では構築困難とされている、縮環部に置換基を有するビシクロ[4.3.0]骨格が高立体選択的に構築可能なところである⁴⁰。本法は、適用可能な基質の一般性に乏しい等の欠点を有するが、著者は本法を fawcettimine 型リコポジウムアルカロイドに共通する、ビシクロ[4.3.0]骨格と縮環部の四級炭素構築に利用できれば、前述の第一世代の合成経路での改善点を克服した、より効率的な第二世代の fawcettimine 型リコポジウムアルカロイドの合成経路の確立に繋がると考えた(Scheme 24)。そこでまず本法の反応条件を精査することで、縮環部に四級炭素を有するビシクロ[4.3.0]骨格の、より一般性の高い構築法が開発可能と考え研究に着手した。これについては本論の第一章で詳述する。



続いて、本論第一章での検討より得られた知見を基に、Pauson-Khand(型)反応を活用した Figure 4 に示す四種の fawcettimine 型リコポジウムアルカロイド、即ち(±)-fawcettimine (**12**)、(±)-fawcettidine (**18**)、(±)-lycoflexine (**27**)及び(±)-lycoposerramine-Q (**121**)の全合成研究に着手した。これら天然物の全合成研究については本論第二章にて解説する。

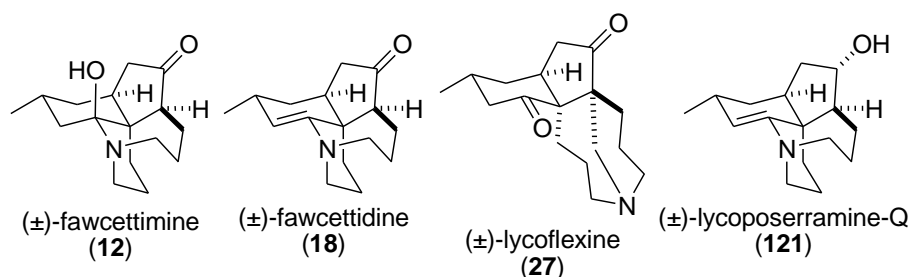


Figure 4

第四節 まとめ

以上の様に、リコポジウムアルカロイドは興味深い生物活性を示すことから、創薬におけるリード化合物として大きな可能性を秘めている。一方で、天然からの供給量の不足のために、未だ生物活性評価の不十分な化合物が多く存在する。そのため、これらリコポジウムアルカロイドの効率的な合成法を開発することは、その生物活性や分子構造を決定する上で大きな意義を持っており、近年多くの研究グループが全合成研究に取り組んでいることから、その注目度の高さが伺える。既に著者の所属する研究室では、分子内 Pauson-Khand 反応の有用性に着目し、安価なキラルプールである L-酒石酸ジエチルを出発原料とした fawcettimine 型のリコポジウムアルカロイドの立体選択的な合成法を確立している。しかしながら、本合成法は工程数の長さや官能基変換プロセス等で改善すべき点が散見される。そこで著者は、エンイン体の Pauson-Khand 反応及びアレネン体の Pauson-Khand 型反応を活用した標的天然物群の鍵中間体の新規合成法を開発すると共に、既存の合成経路を改良することで、より効率的な第二世代の fawcettimine 型リコポジウムアルカロイドの合成法を確立すべく本研究に取り組んだ。即ち、

第一章 アレネン体の分子内 Pauson-Khand 型反応を活用した縮環部に四級炭素有するビシクロ[4.3.0]骨格構築法の開発

第二章 四種の Fawcettimine 関連リコポジウムアルカロイドの全合成

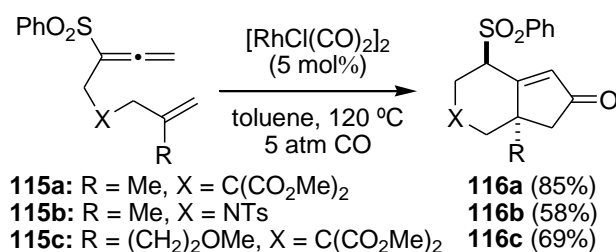
以下得られた成果について順を追って詳細を述べていく。

本論

第一章 アレネン体の分子内 Pauson-Khand 型反応を活用した縮環部に四級炭素を有するビシクロ[4.3.0]骨格構築法の開発

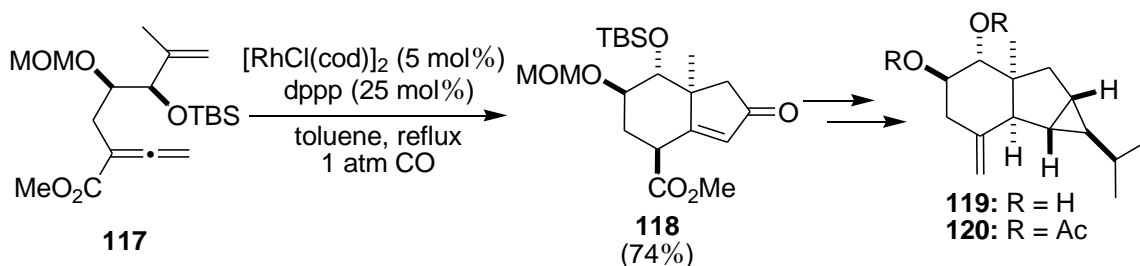
第一節 縮環部に四級炭素を有するビシクロ[4.3.0]骨格の構築

序論でも述べた様に、著者の所属する研究室では、ロジウム触媒を用いたアレネン体 **115a-c** の分子内 Pauson-Khand 型反応を開発しており、5 mol% の $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ 存在下、一酸化炭素加圧下で加熱すると、対応するビシクロ[4.3.0]誘導体 **116a-c** が立体選択的に得られることを明らかにしている (Scheme 22、再掲)³⁷。



Scheme 22

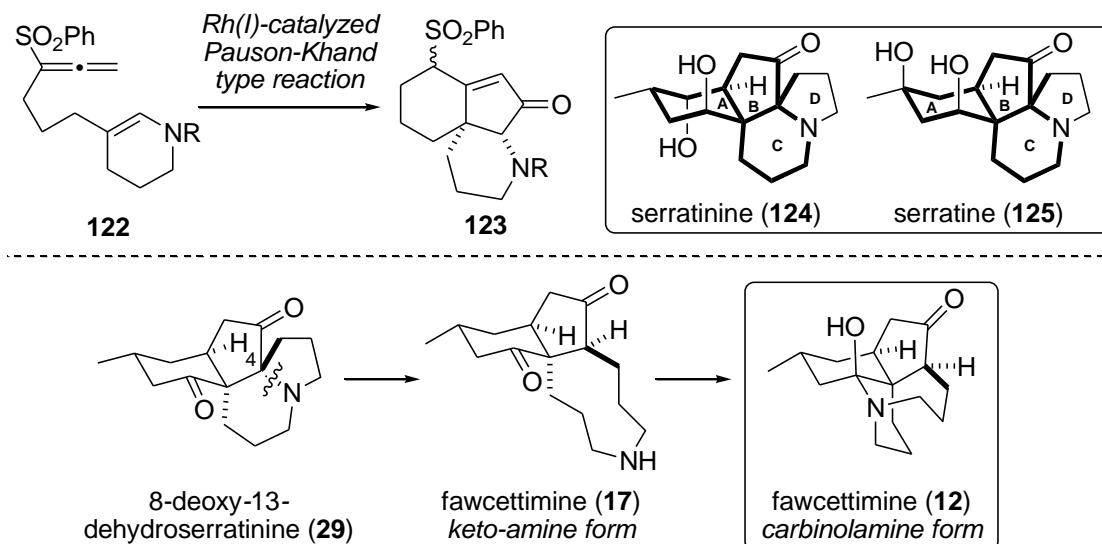
更に、スルホニル基の代わりにメトキシカルボニル基を有するアレネン体 **117** の Pauson-Khand 型反応を鍵反応として、シクロアクセン天然物 **119**、**120** の全合成も達成している (Scheme 25)³⁸。この際の Pauson-Khand 型反応においては、5 mol% の $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ と 25 mol% の dppp から調製したカチオン性ロジウム錯体 $[\text{RhCO}(\text{dppp})_2]\text{Cl}$ を用いて³⁹、トルエン中、一酸化炭素気流下で加熱還流し、目的のビシクロ体 **118** を単一のジアステレオマーとして収率 74% で得ている。



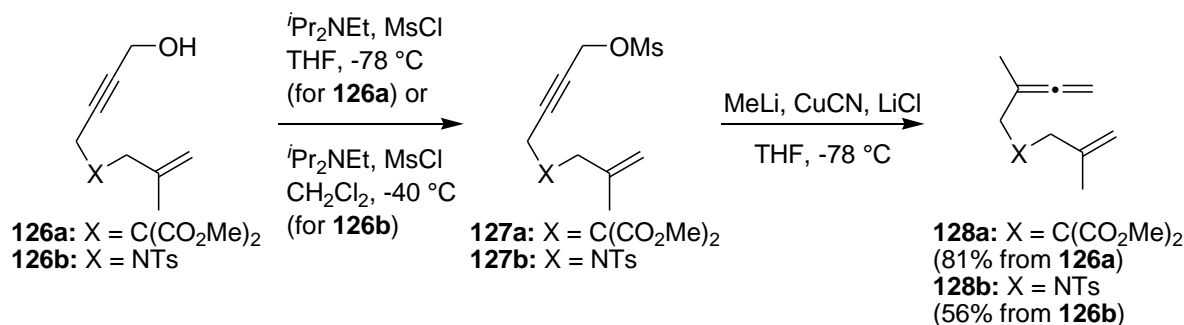
Scheme 25

アレネン体の分子内 Pauson-Khand 型反応は、縮環部に四級炭素を有するビシクロ[4.3.0]誘導体を高立体選択的に得られる点で非常に興味深い反応である。著者は本反応を、テトラヒドロピリジンを二重結合成分とするアレネン体 **122** に適用できれば、serratinine (**124**)や serratine (**125**)の A,B,C 環に相当する三環性の骨格が一挙に構築可能となり、これら天然物の効率的な合成経路の確立に繋がると考えた (Scheme 26)。更に、同様の骨格を持つ 8-deoxy-13-dehydroserratinine (**29**)の 4 位の炭素 - 窒素結合を還元的に開裂できれば、ケトアミン型の fawcettimine (**17**)を経てカルビノールアミン型の fawcettimine (**12**)へ誘導可能となり、

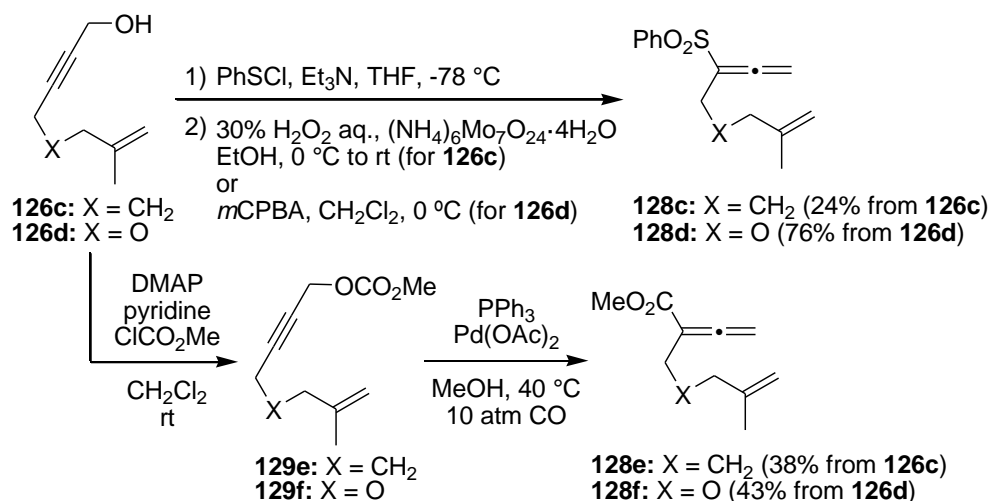
各種の fawcettimine 関連リコポジウムアルカロイドの新規合成法への新たな道を拓くことにも繋がる。以上の考えに基づいて、アレネン体の分子内 Pauson-Khand 型反応の問題点として挙げられる、(i)適用可能な基質の種類が少ない点、及び(ii)広範に適用可能な反応条件が確立されていない点を克服すべく、直鎖状のアレネン体を用いて反応条件の精査に着手した。



Pauson-Khand 型反応の基質となるアレネン体の合成を行った(Scheme 27)。側鎖にビスメトキシカルボニル基または NTs 基を持つアルコール体 **126a**⁴¹ 及び **126b**⁴² の水酸基をメシル化してメシル化体 **127a,b** とした後、キュプラートとの S_N2' 反応により、アレネン側の二重結合にメチル基を有するアレネン体 **128a** と **128b** を得た。



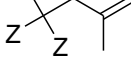
メチレン側鎖で連結されたアルコール体 **126c**⁴² 及び側鎖に酸素原子を持つアルコール体 **126d**⁴³ をそれぞれベンゼンスルフェニルクロライドによる[2,3]-シグマトロピー転位⁴⁴、引き続きモリブデン試薬を用いた酸化または *m*CPBA 酸化の条件に付し、対応するスルホニルアレネン体 **128c,d** を合成した(Scheme 28)。続いて、**126c,d** の水酸基のメチルカルボネート化を行いカルボネート体 **129e,f** へ誘導後、Tsuji らのカルボニル化反応の条件⁴⁵ を適用して、アレニルエステル体 **128e,f** を得た。



Scheme 28

Thorpe-Ingold 効果⁴⁶によって配座の自由度が制約され、効率的に閉環反応が進行することを期待し、側鎖にビスメトキシカルボニル基を導入したアレネン体 **128a** を用いて Pauson-Khand 型反応の検討を行った (Table 1)。まず、Scheme 25 に示した一つ目の条件である、5 気圧の一酸化炭素加圧下 5 mol% の [RhCl(CO)₂]₂ とトルエン中加熱する条件に付したと

Table 1. Rh(I)-catalyzed Pauson-Khand type reaction of allenene **128a** (1)

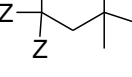


128a (Z = CO₂Me)

catalyst (5 mol%)
additive

→

solvent
CO



130a

entry	catalyst (5 mol%)	additive (mol%)	solvent	temp. (°C)	CO (atm)	time (h)	130a (yield%)
1	[RhCl(CO) ₂] ₂	-	toluene	120 ^a	5	4	38
2	[RhCl(CO) ₂] ₂	-	toluene	reflux	1	16	54
3	[RhCl(cod)] ₂	dppp (25)	toluene	reflux	1	15	75
4	[RhCl(cod)] ₂	dppp (25)	toluene	80	1	18	nr
5	[RhCl(cod)] ₂	dppp (25)	toluene	100	1	18	trace
6	[RhCl(cod)] ₂	dppp (25)	DCE	reflux	1	15	multispots
7	[RhCl(cod)] ₂	dppp (25)	ⁿ BuOH	reflux	1	9	nr
8	[RhCl(cod)] ₂	dppp (25)	EtCN	reflux	1	9	nr
9	[RhCl(cod)] ₂	dppp (25)	DMF	120	1	15	43
10	[RhCl(cod)] ₂	dppp (25)	Bu ₂ O	120	1	19	44
11	[RhCl(cod)] ₂	dppp (25)	1,4-dioxane	reflux	1	16	51
12	[RhCl(cod)] ₂	dppp (25)	xylene	reflux	1	13	66
13	[RhCl(cod)] ₂	dppp (40)	toluene	reflux	1	15	63 ^b
14	[RhCl(cod)] ₂	dppp (20)	toluene	reflux	1	15	82
15	[RhCl(CO)dppp] ₂	-	toluene	reflux	1	19	68

^aBath temperature. ^b**128a** was recovered in 14% yield.

ころ、4 時間で原料は消失し、ビシクロ体 **130a** が 38% の収率で得られた(entry 1)。一酸化炭素気流下で同様の反応を行うと、収率は 54% に向上した(entry 2)。一方で Scheme 23 に示した二つ目の条件、即ち 5 mol% の $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ と 25 mol% の dppp から調製したカチオン性ロジウム錯体 $[\text{RhCO}(\text{dppp})_2]\text{Cl}$ を用いて、一酸化炭素雰囲気下トルエン中加熱還流する条件を適用した場合には、**130a** が 75% の収率で得られ(entry 3)、反応温度を 80 °C、100 °C に下げると反応は進行しなかった(entries 4,5)。この結果より、カチオン性のロジウム錯体がより高い反応活性を示すこと及び反応の進行にはトルエン還流程度の温度が必要であるとの知見が得られた。また、entry 3 の条件下トルエン以外の溶媒を種々検討したが、収率の改善は認められなかった(entries 6-12)。カチオン性ロジウム錯体調製時に用いた dppp の当量をロジウム単体に対して 4 当量として反応を行ったが、収率の低下が認められた(entry 13)。一方で、2 当量の dppp を用いた entry 14 の条件では **130a** の収率が 82% に向上した。他方、ロジウム触媒として $[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$ を選択して同様の反応を行った場合は、**130a** が 68% の収率で得られ(entry 15)、カチオン性ロジウム錯体を用いた entry 14 の条件と比較して収率、反応時間共に大きな差異が認められなかったため、以下 entry 14 と entry 15 の二つの反応条件を軸に条件検討を行うこととした。

Table 1 から導き出した二つの反応条件を基に、一酸化炭素圧の検討を行った(Table 2)。5 気圧の一酸化炭素加圧下、トルエン中加熱還流したところ、 $[\text{RhCO}(\text{dppp})_2]\text{Cl}$ 、 $[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$ いずれの条件においても複雑な混合物を与えたため(entries 1,2)、加圧条件は不適と判断し、分圧条件⁴⁷の検討を行った。各々のロジウム触媒存在下、一酸化炭素 0.2 気圧下で反応を行った場合には(entries 3,4)、1 気圧での条件(Table 1, entries 14,15)との有意差を確認できなかったものの、一酸化炭素 0.1 気圧及び 0.05 気圧での検討では、**130a** の収率が若干改善されると共に、反応時間が大幅に短縮された(entries 5-8)。Entry 8 では **130a** の二

Table 2. Rh(I)-catalyzed Pauson-Khand type reaction of allenene **128a** (2)

	128a (Z = CO ₂ Me)		130a		131a
entry	catalyst (5 mol%)	additive (mol%)	CO (atm)	time (h)	result (yield%)
1	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	dppp (20)	5	24	multispots
2	$[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$	-	5	19	multispots
3	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	dppp (20)	0.2 ^b	13	130a (76)
4	$[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$	-	0.2 ^b	11	130a (79)
5	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	dppp (20)	0.1 ^c	6	130a (78)
6	$[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$	-	0.1 ^c	7	130a (88)
7	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	dppp (20)	0.05 ^d	7	130a (84)
8	$[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$	-	0.05 ^d	8	130a (51) + 131a (31)

^aBath temperature. ^bThe reaction was conducted under 0.2 atm of CO and 0.8 atm of Ar.

^cThe reaction was conducted under 0.1 atm of CO and 0.9 atm of Ar.

^dThe reaction was conducted under 0.05 atm of CO and 0.95 atm of Ar.

重結合が異性化した α,β -不飽和ケトン体 **131a** が **130a** との混合物として得られた。なお、**131a** の六員環上の二つのメチル基はトランスの相対立体配置を示した。

ロジウムのカチオン性を更に高める目的で⁴⁸、10 mol%のカチオン性ロジウム錯体 $[\text{RhCO}(\text{dppp})_2]\text{Cl}$ 存在下、12 mol%の AgBF_4 と 0.1 気圧及び 0.05 気圧の一酸化炭素分圧下でトルエン中加熱還流した時には (Table 3, entries 1,2)、収率、反応時間共に銀塩を添加しない条件 (Table 2, entries 5,7) と大きな差異は認められなかった。一方で 5 mol%の $[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$ の存在下、0.05 気圧の一酸化炭素分圧下で反応を行った際に、反応時間が大幅に短縮されたことに加え、**130a** が 93%の高収率で得られることを見出した (entries 3,4)。 AgBF_4 の他に AgOTf (entry 5)、 AgSbF_6 (entry 6) 及び AgCl (entry 7) を添加して検討を行ったが、収率の改善及び反応時間の短縮には至らなかった。

Table 3. Rh(I)-catalyzed Pauson-Khand type reaction of allenene **128a** (3)

entry	catalyst (5 mol%)	additive (mol%)	CO (atm)	time (h)	result (yield%)
1	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	dppp (20) + AgBF_4 (12)	0.1 ^a	5	130a (76) + 131a (5)
2	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	dppp (20) + AgBF_4 (12)	0.05 ^b	6	130a (31) + 131a (41)
3	$[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$	AgBF_4 (12)	0.1 ^a	1.5	130a (78)
4	$[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$	AgBF_4 (12)	0.05 ^b	1.5	130a (93)
5	$[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$	AgOTf (12)	0.05 ^b	4.5	131a (44)
6	$[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$	AgSbF_6 (12)	0.05 ^b	1.5	130a (79)
7	$[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$	AgCl (12)	0.05 ^b	6	130a (84)

^aThe reaction was conducted under 0.1 atm of CO and 0.9 atm of Ar.

^bThe reaction was conducted under 0.05 atm of CO and 0.95 atm of Ar.

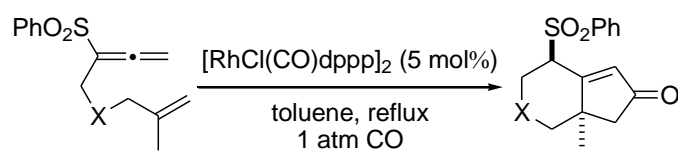
以上の結果から、Table 3 の entry 4 を最適条件とし、Scheme 25 と Scheme 27 及び Scheme 28 に示した種々のアレネン体を基質として Pauson-Khand 型反応の検討を行った (Table 4)。まず、側鎖に NTs 基を導入したアレネン体 **128b** を本反応条件に付すと、目的のビスクロ体 **130b** が収率 56% で生成した (entry 1)。アレネン上にフェニルスルホニル基を有する、メチレン側鎖のアレネン体 **128c** を用いたところ、対応するビスクロ体 **131c** が 55% の収率で得られた (entry 2)。側鎖に置換基を持たず、Thorpe-Ingold 効果⁴⁶の期待できない **128c** の様な基質においても中程度の収率で環化反応が進行した点は興味深い。側鎖にビスメトキシカルボニル基または NTs 基を有するアレネン体 **115a,b**³⁷ を用いた際には、ビスクロ体 **116a,b** がそれぞれ収率 68%、66% で得られた (entries 3,4)。これは、従来の最適条件を適用した際 (Scheme 25) と同程度の収率に相当する値である。また、側鎖に酸素原子が導入されたアレネン体 **128d** を用いると、ビスクロ体 **131d** が 49% の収率で生成した (entry 5)。ビスクロ体 **131c-d, 116a-b** はいずれも閉環後に二重結合が異性化して、より安定なシクロペンテノン構造をとったものと考えられ、フェニルスルホニル基と縮環部のメチル基はトランスの相対立体配置を有している。

Table 4. Rh(I)-catalyzed Pauson-Khand type reaction of allenenes **115a,b** and **128b-f**

$ \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{C}=\text{C} \\ \\ \text{X} \end{array} \xrightarrow[\text{toluene, reflux}]{\begin{array}{c} [\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2 \text{ (5 mol\%)} \\ \text{AgBF}_4 \text{ (12 mol\%)} \\ \text{Ar:CO} \\ \text{(19:1, 1 atm)} \end{array}} \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{C} \\ \\ \text{X} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{C} \\ \\ \text{X} \end{array} $							
115a,b 128b-f				130b 116a,b 131c-f			
entry	substrate	time (h)	product (yield%)	entry	substrate	time (h)	product (yield%)
1		6.5		5		3	
	128b		130b (56)		128d		131d (49)
2		3		6		5	
	128c		131c (55)		128e		131e (63, dr = 7:1)
3		1		7		4.5	
	115a Z = CO ₂ Me		116a (68)		128f		131f (22)
4		2					
	115b		116b (66)				

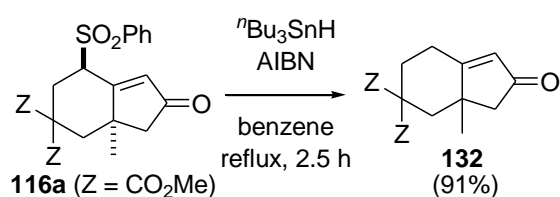
メチレン側鎖を持つアレニルエステル体 **128e** を反応条件に付したところ、ビスクロ体 **131e** が収率 63%、ジアステレオマー比 7:1 の混合物として得られた(entry 6)。また、側鎖上に酸素原子を有する **128f** を用いた場合には、**131f** が低収率(22%)で生成した(entry 7)。以上の様に、本反応条件を様々なアレネン体に適用可能であることが明らかとなった。

一方、その後の検討でアレネン体 **115a** を 5 mol%の[RhCl(CO)dppp]₂ の存在下、銀塩を添加しないよりシンプルな条件下、1 気圧の一酸化炭素気流下トルエン中加熱還流したところ、対応するビスクロ体 **116a** が 88%の収率で得られ(Table 5, entry 1)、Table 4 の entry 3 と比較して収率が大幅に改善された。アレネン体 **128c** を同様の反応条件に付した場合は、Table 4 の entry 2 と同程度の結果であったが、反応時間の大幅な短縮が認められた(entry 2)。従って、アレネン上にフェニルスルホニル基を有する基質では、カチオン性のロジウム触媒よりも中性のロジウム触媒の方が高い反応活性を示す傾向が読み取れる。

Table 5. Rh(I)-catalyzed Pauson-Khand type reaction of allenenes **115a** and **128c**


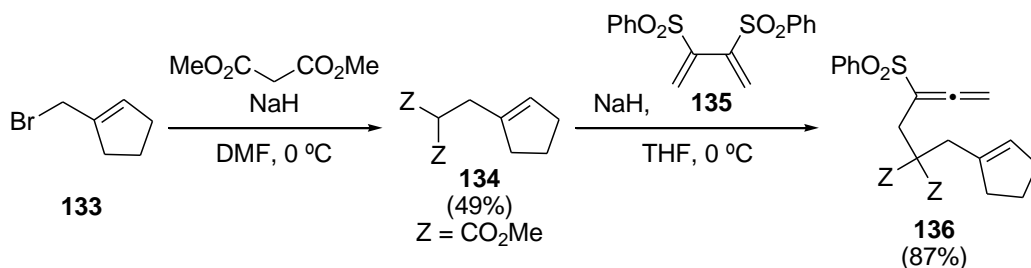
entry	substrate	X	time (h)	product (yield%)
1	115a	C(CO ₂ Me) ₂	1	116a (88)
2	128c	CH ₂	1	131c (52)

ビスクロ体 **116a** を AIBN 存在下、水素化トリブチルスズとベンゼン中加熱還流して脱スルホン化体 **132** に導き、フェニルスルホニル基が H 等価体として機能することも確認した (Scheme 29)⁴⁹。

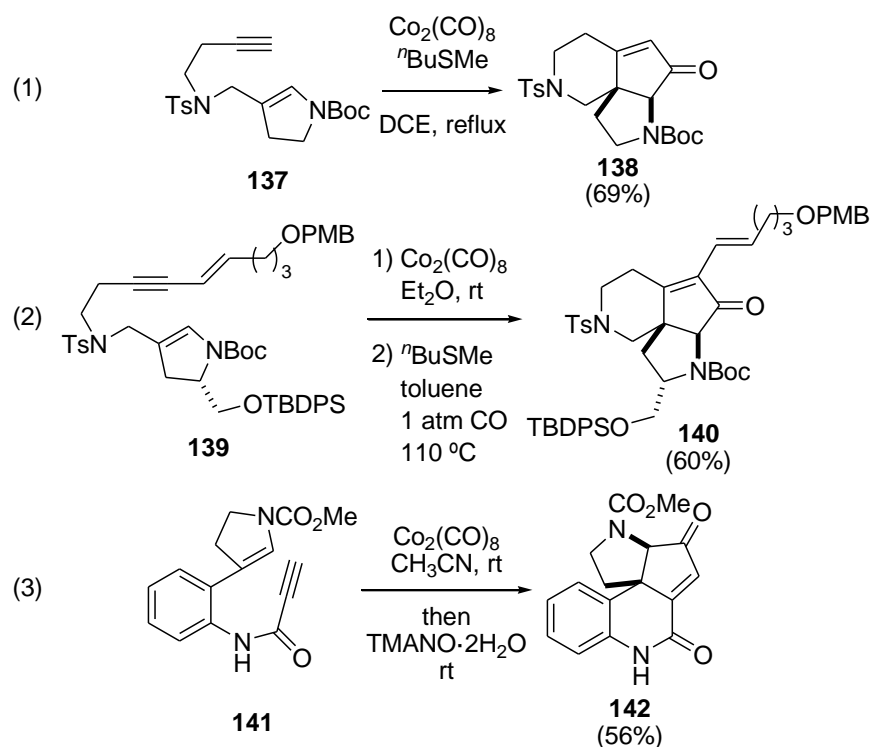
**Scheme 29**

第二節 トリシクロ[6.4.0.0^{1,5}]ドデセノン骨格の構築

本節では前節の結果を基に、シクロペンテンを二重結合成分とするアレネン体の Pauson-Khand 型反応を行い、トリシクロ[6.4.0.0^{1,5}]ドデセノン骨格構築を検討した。原料となるアレネン体 **136** は、臭素化体 **133**⁵⁰ を塩基性条件下マロン酸ジメチルとカップリングさせてマロン酸誘導体 **134** (49%) とした後、2,3-ビスフェニルスルホニル-1,3-ブタジエン **135**⁵¹ とのカップリング反応に付し、収率 87% で合成した (Scheme 30)。

**Scheme 30**

5 員環上の三置換アルケンとアルキンの分子内 Pauson-Khand 反応による効率的な三環性骨格構築は、Magnus らによる 1 例と (1)^{52a}、著者の所属する研究室による 2 例が報告されている (2,3)^{52b,c} (Scheme 31)。いずれも天然物の鍵骨格となる多環性骨格が一挙に構築可能となる点で非常に有用な反応と言えるが、化学量論量のジコバルトオクタカルボニルを必要とするため、アトムエコノミーの観点から更なる改良の余地があった。著者はその代替法として、アレネン体 **136** の Pauson-Khand 型反応が触媒量のロジウム試薬によって良好に進行すれば、様々な天然物合成へのより効率的なアプローチが可能になると考え、その検討に着手した。



Scheme 31

まず、アレネン体 **136** を前節で見出した条件、即ち 5 mol% の $[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$ と 12 mol% の AgBF_4 存在下、0.05 気圧の一酸化炭素分圧下トルエン中還流したところ、予期に反してスピロ化合物 **144** が単一の生成物として 87% の収率で得られ、三環性化合物 **143** の生成は確認できなかった (Table 6, entry 1)。一酸化炭素気流下同様の条件を適用すると、低収率 (15%) で **143** が生成したこと (entry 2)、本反応では分圧条件は不適と判断した。なお、**143** の

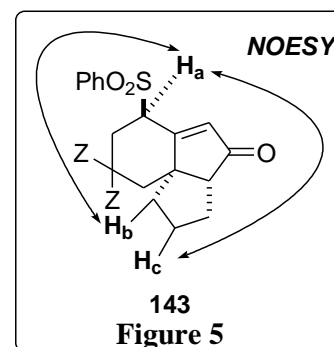
Table 6. Rh(I)-catalyzed Pauson-Khand type reaction of allenene **136**

entry	additive (mol%)	condition (atm)	time (h)	result (yield%)
1	AgBF_4 (12)	CO (0.05) ^a	2	144 (87)
2	AgBF_4 (12)	CO (1)	18	143 (15) + 144 (76)
3	-	CO (1)	33	143 (73) + 144 (24)
4	-	CO (5) ^b	33	143 (47) + unknowns
5	AgBF_4 (12)	N_2 (1)	2	144 (93)
6	-	N_2 (1)	2	144 (91)
7 ^c	AgBF_4 (12)	N_2 (1)	26	nr
8 ^c	-	N_2 (1)	2	nr

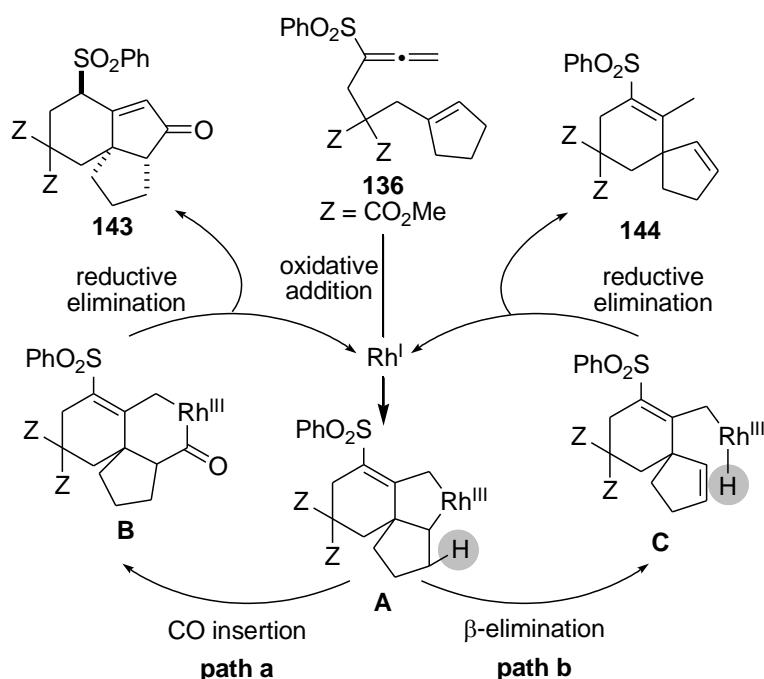
^aThe reaction was conducted under 0.05 atm of CO and 0.95 atm of Ar .

^bBath temperature was 120 $^\circ\text{C}$. $[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$ was not used.

相対立体配置に関しては、NOESY 測定においてフェニルスルホニル基の根本の水素原子 H_a と、5 員環上の H_b 、 H_c との間に相関関係が確認されたことより表記の立体化学を有していると決定した(Figure 5)。次に前節の Table 5 の結果に鑑み、銀塩を添加せずに一酸化炭素雰囲気下トルエン中還流したところ、**143** の収率は 73%に向上した(entry 3)。一酸化炭素圧を 5 気圧として反応を行うと、**143** の収率は 47%に低下し、構造不明の化合物の副生が確認された(entry 4)。**144** の生成に関与する要因を調査すべく、種々検討を行った。まず entry 2 と同様にカチオン性ロジウム触媒を調製後、窒素雰囲気下トルエン中還流したところ、**144** が単一の生成物として 93%の収率で得られ(entry 5)、中性のロジウム触媒を用いる条件においても **144** は同程度の収率で生成した(entry 6)。一方、ロジウム触媒を用いず、12 mol%の $AgBF_4$ のみを添加した条件(entry 7)や、ロジウム触媒と銀塩のいずれも添加しない条件(entry 8)では反応の進行は認められなかった。この結果から、**144** の生成には、ロジウムが関与していることが明白である。



この結果を基に、本環化反応の反応機構を以下の様に推察した(Scheme 32)。まずアレネン体 **136** のアレネン末端二重結合と 5 員環上の二重結合へのロジウムの配位と酸化的付加によって、ローダビシクロ[4.3.0]ノネン中間体 **A** が生成する。続いて **A** に一酸化炭素が挿入して中間体 **B** を形成後、ロジウムの還元的脱離と、二重結合の異性化を経て Pauson-Khand 型反応成績体 **143** を与えたものと考えられる(path a)。一方で今回用いたアレネン体 **136** では、中間体 **A** における一酸化炭素挿入反応と競合して、シクロペンタン上の水素とロジウムとの β -脱離⁵³が可能なことから、中間体 **C** が生成し、ロジウムの還元的脱離を経てスピロ化合物 **144** が生成したものと考えられる(path b)。

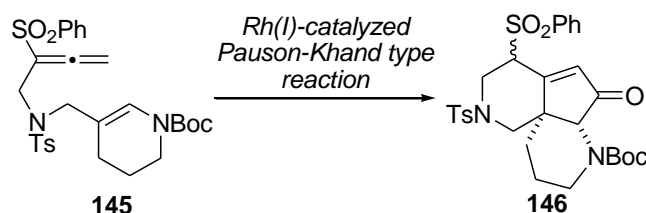


Scheme 32

Table 6 の entries 2,3 の結果から、詳細な理由は不明であるが、カチオン性のロジウム錯体を用いると β -水素脱離を伴う path b が優先し、中性のロジウム錯体を用いた際は path a の一酸化炭素の挿入が促進されるという知見が得られた。

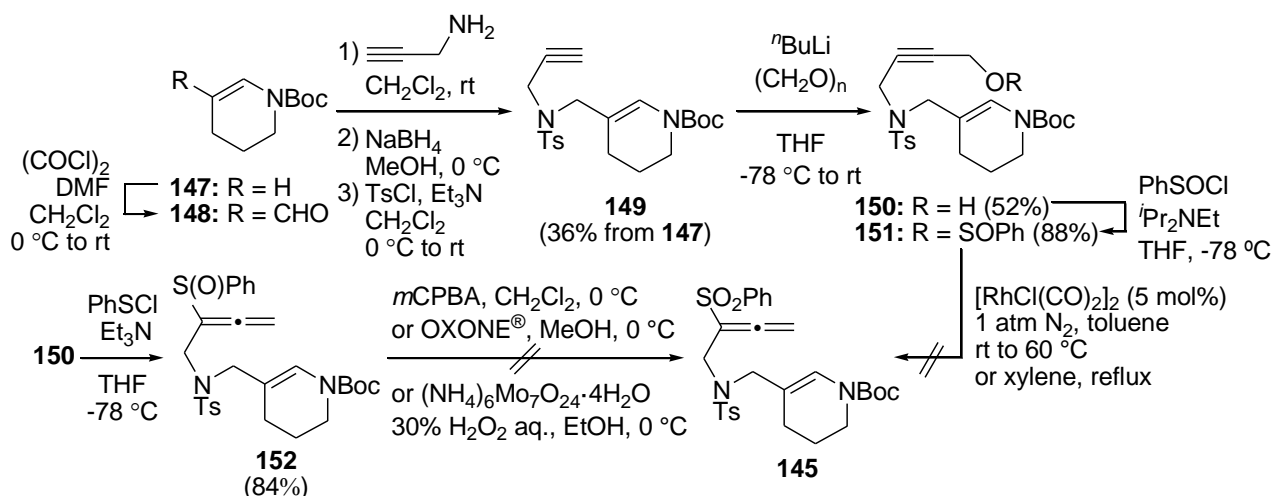
第三節 テトラヒドロピリジンを二重結合成分とするアレネン体の分子内 Pauson-Khand 型反応の検討

前節では、シクロペンテンを二重結合成分とするアレネン体において分子内 Pauson-Khand 型反応が良好に進行することを見出した。本節では第一節の Scheme 26 に示した合成計画に従い、まずモデル実験としてスルホニルアレネン体 **145** の分子内 Pauson-Khand 型反応の検討に着手した(Scheme 33)。



Scheme 33

既知のエナミド体 **147**⁵⁴ の Vilsmeier-Haack ホルミル化によりアルデヒド体 **148** とした後、プロパルギルアミンを用いる還元的アミノ化とそれに続くトシル基による窒素原子の保護により、エンイン体 **149** を四工程収率 36% で合成した(Scheme 34)。合成した **149** を塩基性条件下パラホルムアルデヒドと反応させて、アルキン末端をヒドロキシメチル化し、52% の収率でアルコール体 **150** へ誘導後、ⁱPr₂NEt 存在下、THF 中 -78 °C でベンゼンスルフィニルクロライドと処理してスルフィン酸エステル体 **151**(88%)とした。得られた **151** を窒素雰囲気下 5 mol% の [RhCl(CO)₂]₂ とトルエン中 60 °C で加熱して転位反応⁵⁵を試みたところ、構造不明の化合物が生成し、目的のスルホニルアレネン体 **145** は得られなかった。また、**151** をキシレン中還流して熱による転位を試みたが、目的の反応は進行しなかった。一方、アルコ

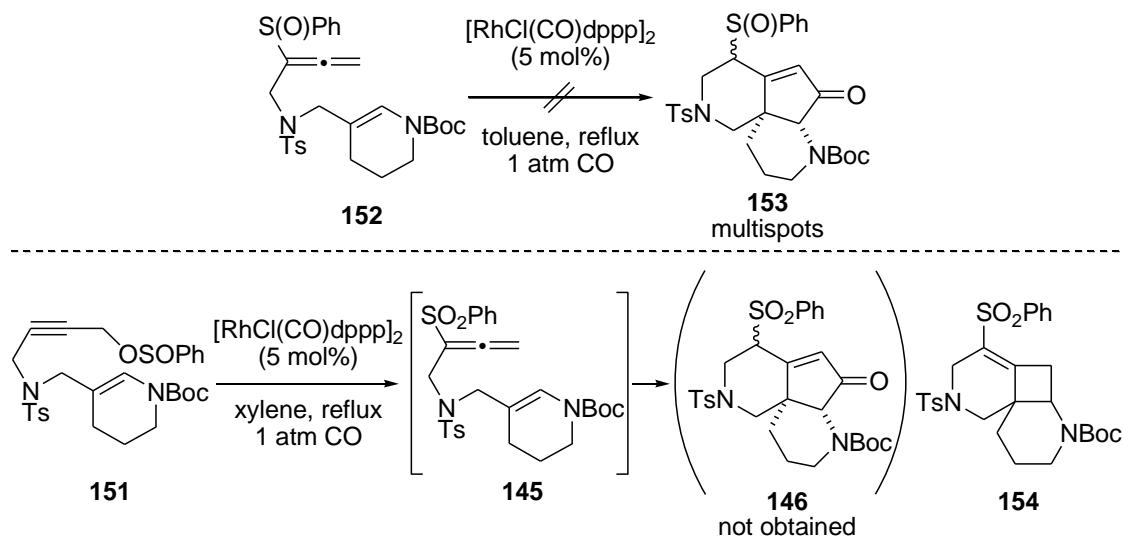


Scheme 34

ール体 **150** を常法に従い[2,3]-シグマトロピー転位反応に付してアレニルスルホキシド体

152 へ 84%の収率で誘導後、*m*CPBA、モリブデン試薬及び OXONE®を用いた酸化反応により対応するスルホニル基への酸化を試みたが、複雑な混合物を与えるのみでアレネン体 **145** を得るには至らなかった。

そこでアレニルスルホキシド体 **152** を Pauson-Khand 型反応の基質として、前節で見出した条件に付したが、目的の三環性化合物 **153** の生成は確認できず、複雑な混合物を与えた (Scheme 35)。スルフィン酸エステル体 **151** の転位と、引き続くアレネン体 **145** の Pauson-Khand 型反応が one pot で進行することを期待して、**151** を 5 mol%の[RhCl(CO)dppp]₂ 存在下、一酸化炭素気流下でキシレン中還流した。その結果、反応系内で生成した **145** のアレネン末端の二重結合とエナミド部分の二重結合との[2+2]型環化付加反応が優先的に進行し、**154** が単一の生成物として得られ、目的の **146** の生成は確認できなかった。



Scheme 35

第一章まとめ

以上本章をまとめると、著者はアレネン及び側鎖上に様々な置換基を有するアレネン体を、5 mol%の[RhCl(CO)dppp]₂と12 mol%のAgBF₄を用いて、0.05 気圧の一酸化炭素分圧下、トルエン中還流すると、縮環部にメチル基を有するビスクロ[4.3.0]誘導体が高収率で得られることを明らかにした。また本反応を、シクロペンテンを二重結合成分とするアレネン体に適用して、対応するトリシクロ[6.4.0.0^{1,5}]ドデセノン誘導体を高収率かつ高立体選択的に合成することに成功した。しかしながら、テトラヒドロピリジン二重結合成分とするアレネン体に本反応を適用したが、目的の三環性化合物を得るには至らなかった。以上の結果より、リコポジウムアルカロイドの基本骨格をアレネン体の Pauson-Khand 型反応で直接構築することは困難と判断した。そこで合成経路を再考し、新たな手法を用いて 4 種の fawcettimine 関連リコポジウムアルカロイドの全合成に取り組むこととした。

第二章 四種の Fawcettimine 関連リコポジウムアルカロイドの全合成

第一節 四種の Fawcettimine 関連リコポジウムアルカロイドの概要

著者が標的天然物として設定した四種の fawcettimine 関連リコポジウムアルカロイドについて、本節で簡単に紹介する(Figure 6)。Fawcettimine (**12**)と fawcettidine (**18**)は、1959 年に Burnell ら⁶によって単離されてから著者がラセミ体全合成を達成するまで、各々3例^{56a}、1例¹⁹のラセミ体全合成と5例^{56b}、3例⁵⁷の不斉全合成が報告されている。Lycoflexine (**27**)は1973年に Ayer ら⁵⁸が南アフリカ共和国の Eastern Transvaal 州に生息する *Lycopodium clavatum* var. *inflexum* から単離、構造決定したアルカロイドである。著者がその全合成研究に着手した時点では全合成の報告例はなかったが、全合成研究の途上、1例¹⁹のラセミ体全合成と2例^{16,29}の不斉全合成が報告された。Lycoposerramine-Q (**121**)は2002年、Takayama ら⁵⁹により房総半島に生息する *Lycopodium serratum* Thumb.から単離、構造決定された。著者が**121**の初のラセミ体全合成を報告した後、ごく最近 Zhao ら⁶⁰によって不斉全合成が達成された。これら4種のアルカロイドはいずれも四環構造から成り、コンパクトな分子構造ながら、その中には四級炭素を含む4つまたは5つの不斉中心が存在し、合成化学的に興味深い構造を示している。なお、これら4種の天然物の生物活性は未だ十分に評価がなされていない。

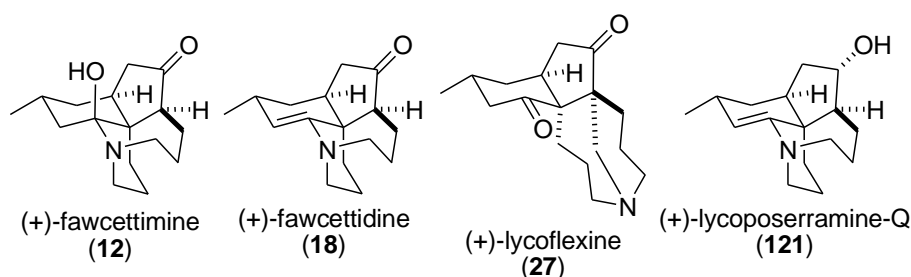
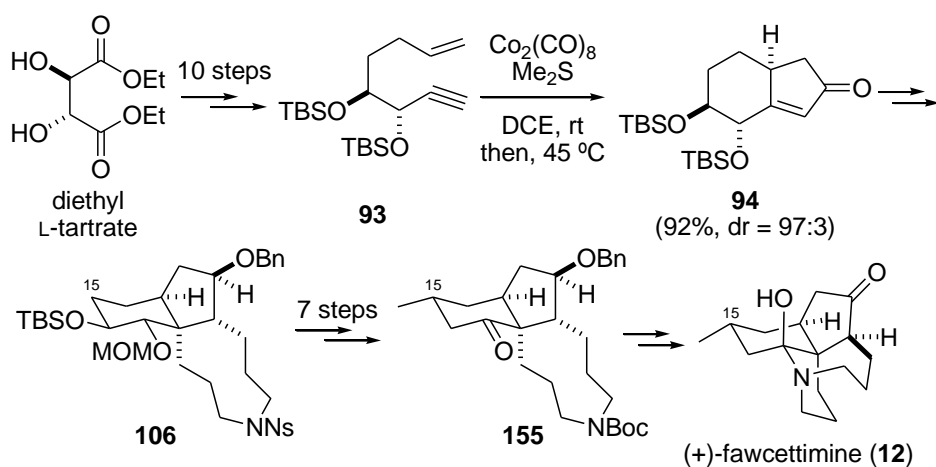


Figure 6

第二節 逆合成解析

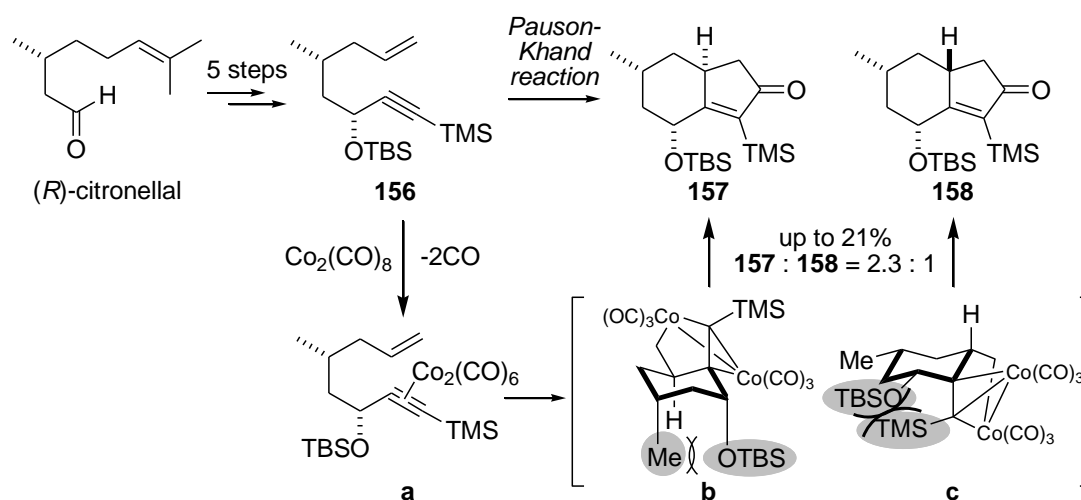
Scheme 36 に、著者の所属する研究室で開発した(+)-fawcettimine (**12**)の第一世代の合成経路^{32b}を示した。既に序論でも述べた様に、本合成法の工程数は長く、改善すべき余地を残



Scheme 36

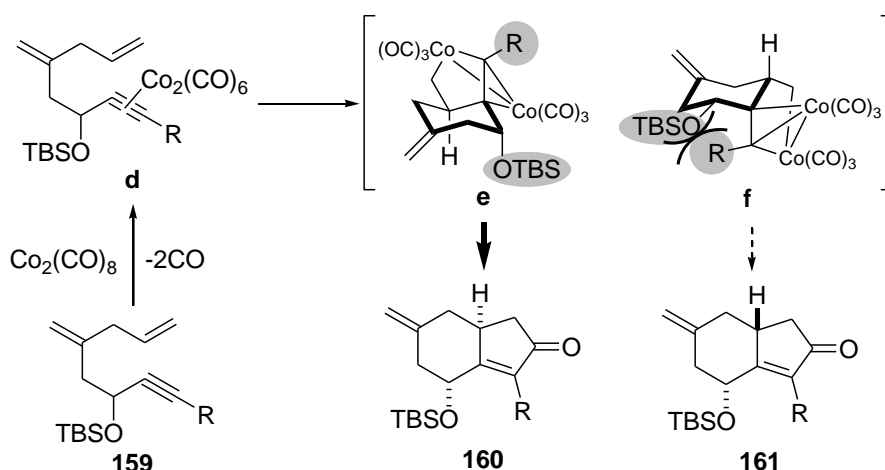
していた。その主な原因としては、(i) Pauson-Khand 反応の基質となるエンイン体 **93** の合成に際し、出発物質の L-酒石酸ジエチルから 10 工程を要する点、(ii) 合成終盤で標的天然物群に共通する 15 位のメチル基を立体選択的に導入(化合物 **106** から化合物 **155**)するために、7 工程も要していた二点が挙げられる。

これらの課題を克服した、より効率的な第二世代の fawcettimine 関連リコポジウムアルカロイド群の合成経路の確立を目指し、メチル基をあらかじめ側鎖上に導入した光学活性エンイン体 **156** を用いた Pauson-Khand 反応の検討が行われていた(Scheme 37)。即ち、市販の (*R*)-citronellal より 5 工程で合成したエンイン体 **156** の Pauson-Khand 反応を行えば、目的の立体化学を有する閉環体 **157** が選択的に生成するのではとの考えに基づき、種々の検討を行ったが、期待したほどの立体選択性は発現せず、加えていずれの条件においても閉環体の収率は低いものであった。この要因を以下の様に考察できる。エンイン体 **156** の Pauson-Khand 反応成績体として、OTBS 基がアキシアル位に存在する **157** と OTBS 基がエクソトリアル位に存在する **158** が考えられる。**156** から導かれたコバルト錯体 **a** の閉環に際し、**b** と **c** の二つを想定することができる。Magnus らの仮説⁶¹に従うと、中間体 **c** では concave 面に OTBS 基と TMS 基が存在することとなり、立体反発が生じるために、当初は中間体 **b** を経由した反応が優先し、目的の **157** を主生成物として与えるものと期待した。しかしながら本基質では、中間体 **b** においても convex 面に位置する OTBS 基とメチル基との間に 1,3-diaxial の立体反発が生じたため、反応の進行が妨げられ、**157** の収率及び立体選択性の低下に繋がったものと推測した。



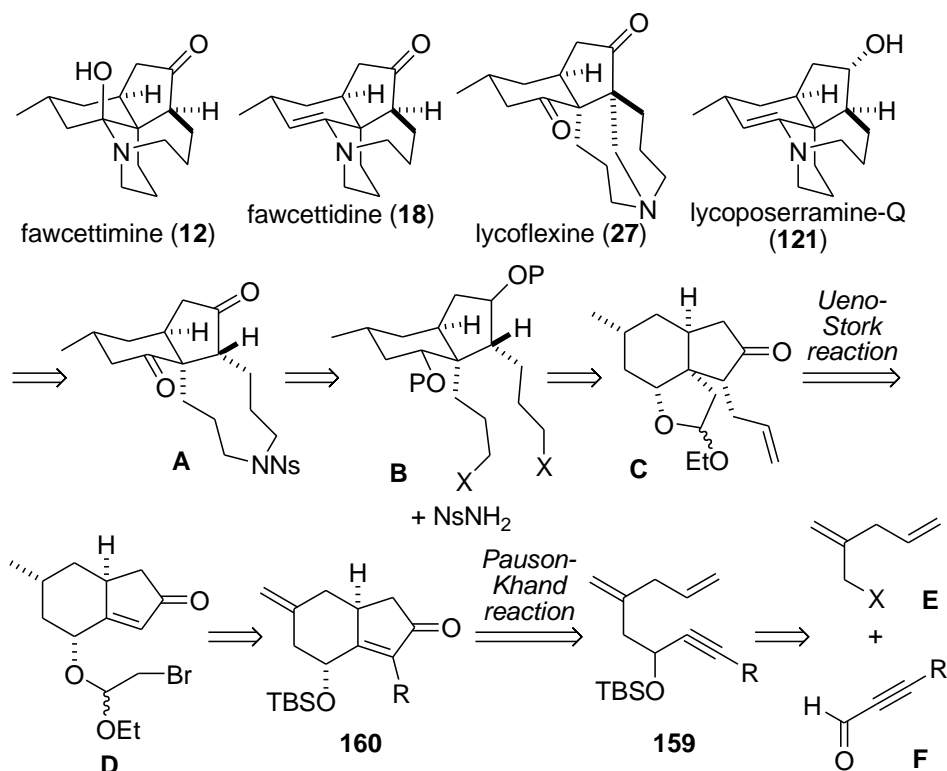
Scheme 37

著者は以上の知見に鑑み、メチル基の代わりに、メチル基に容易に変換可能なエキソメチレンを側鎖に導入したジエンイン体 **159** を用いて Pauson-Khand 反応を行えば、中間体 **b** で存在した OTBS 基とメチル基との立体反発が著しく軽減されることになり(中間体 **e**)、縮環部の水素が目的の立体化学を有する閉環体 **160** が選択的に得られるのではないかと考えた(Scheme 38)。



Scheme 38

この考えに基づき、Figure 6 に示した標的天然物群の逆合成解析を以下の様に立案した (Scheme 39)。標的天然物群の共通合成中間体としてジケトン体 **A** を設定し、**A** のアゾナン環は化合物 **B** とノシルアミドとの連続的カップリング反応により構築可能と考えた。**B** の二つの側鎖は三環性化合物 **C** のアセタール部分とアリル基から誘導することとし、**C** は著者の所属する研究室で開発された Ueno-Stork 反応を用いる手法^{32a,35} によって、対応するブロモアセタール体 **D** から合成できるものと考えた。**D** は Pauson-Khand 反応成績体 **160** のエキソメチレン部分の立体選択的還元と、水酸基のブロモアセタール化により導くこととした。Pauson-Khand 反応の基質となるエンイン体 **159** はアリルハライド **E** とアルデヒド体 **F** の Barbier カップリングによって合成可能であると考えた。

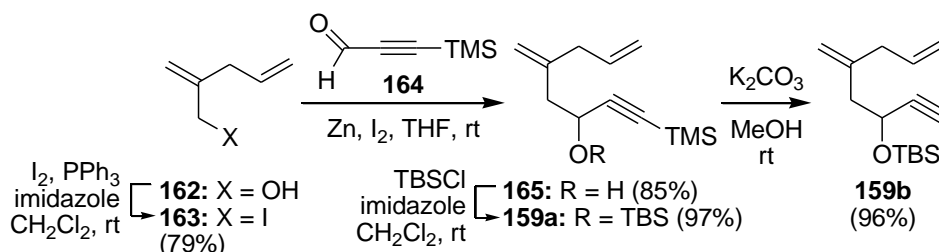


Scheme 39

以上の逆合成解析に基づき、標的天然物群の不斉全合成に先立って、まずはラセミ体での全合成に着手した。次節以降で、実際に行った合成研究を詳細に述べる。

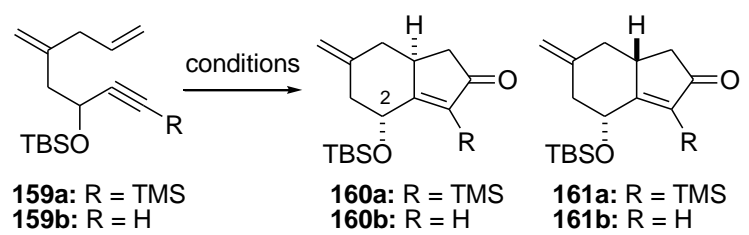
第三節 トリシクロ[7.3.0.0^{1,5}]ドデカノン骨格の立体選択的構築

前節の逆合成解析に従い、分子内 Pauson-Khand 反応の基質となるエンイン体 **159** の合成を行った(Scheme 40)。市販のプロパルギルアルコールより一工程で合成可能な、既知のアリルアルコール体 **162**⁶² の水酸基をヨウ素化してヨウ素化体 **163**(79%)とした後、亜鉛及びヨウ素存在下、既知のアルデヒド体 **164**⁶³ との Barbier 反応に付して、アルコール体 **165** を 85% の収率で得た。**165** の水酸基を TBS 基で保護してエンイン体 **159a**(97%)へ変換後、炭酸カリウムによりアルキン末端の TMS 基の除去を行い、96%の収率でエンイン体 **159b** を合成した。



Scheme 40

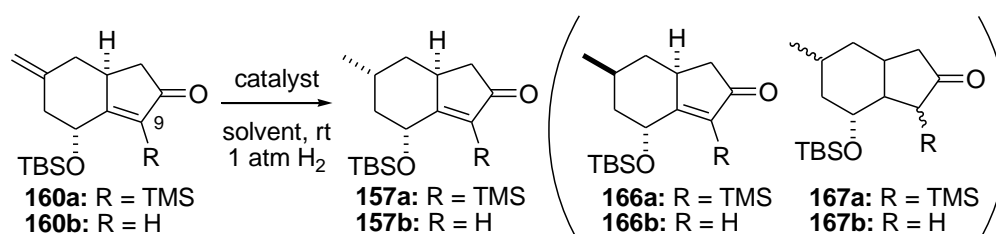
得られたエンイン体 **159** を用いて Pauson-Khand 反応の検討を行った(Table 7)。アルキン末端に TMS 基を有するエンイン体 **159a** をジクロロメタン中、室温で 1.2 当量のジコバルトオクタカルボニルと処理してアルキン - コバルト錯体を形成させた後、THF 中 0 °C で 2 当量の NMO をプロモーター⁶⁴ とする典型的な Pauson-Khand 反応条件に付し、目的の相対立体配置を有するビシクロ体 **160a** を 46% の収率で得た(entry 1)。他のプロモーターとしてテトラメチルチオウレア(TMTU)⁶⁵ を用い、**159a** を 1 当量のジコバルトオクタカルボニル及び 3 当量の TMTU と一酸化炭素雰囲気下、トルエン中 70 °C で処理したところ収率の向上(72%)が認められた(entry 2)。**160a** の相対立体配置は、¹H NMR における 2 位の水素のカップリング定数(*t*, *J* = 2.7 Hz)から予測した。アルキン末端に置換基を持たないエンイン体 **159b** を entry 2 と同様の反応条件に付したところ、目的のビシクロ体 **160b** がそのエピマー**161b** との 10:1 の混合物として、90%の高収率で得られることを見出した(entry 3)。TMTU を用いた条件では、コバルト及び TMTU の触媒化が可能である⁶⁵。そこで、用いるコバルトと TMTU をそれぞれ 0.2 当量と 1.2 当量に減量して触媒的 Pauson-Khand 反応の検討を行ったところ、収率、立体選択性のいずれも損なうことなく **160b** を与えた(entry 4)。0.1 当量のコバルトと 0.6 当量の TMTU に試薬量を減らした entry 5 の条件では、著しく反応性が低下し、**160b** を低収率(5%)で得るに留まった。そこでコバルトの量を 0.2 当量に固定し、TMTU の量を検討した結果、TMTU を 0.2 当量まで減量しても entry 3 と同程度の収率で **160b** が得られることが明らかとなった(entry 6)。なお、entries 3-6 のいずれの条件においても **160b** と **161b** のジアステレオマー比は変化せず、10:1 のままであった。アルキン末端に置換基を持たないエンイン体 **159b** の分子内 Pauson-Khand 反応においても高い立体選択性が認められた点は興味深い。

Table 7. Intramolecular Pauson-Khand reaction of enynes **159a** and **159b**


entry	substrate	conditions	yield (%)	160:161
1	159a	Co ₂ (CO) ₈ (1.2 eq), CH ₂ Cl ₂ , rt; NMO (2.0 eq), THF, 0 °C	46 ^a	100:0
2	159a	Co ₂ (CO) ₈ (1.0 eq), TMTU (3.0 eq), 1 atm CO, toluene, 70 °C	72 ^b	100:0
3	159b	Co ₂ (CO) ₈ (1.0 eq), TMTU (3.0 eq), 1 atm CO, toluene, 70 °C	90	10:1
4	159b	Co ₂ (CO) ₈ (0.2 eq), TMTU (1.2 eq), 1 atm CO, toluene, 70 °C	88	10:1
5	159b	Co ₂ (CO) ₈ (0.1 eq), TMTU (0.6 eq), 1 atm CO, toluene, 70 °C	5 ^{c,d}	-
6	159b	Co ₂ (CO) ₈ (0.2 eq), TMTU (0.2 eq), 1 atm CO, toluene, 70 °C	86	10:1

^a**159a** was recovered in 5% yield. ^b**159a** was recovered in 13% yield. ^c**159b** was recovered in 27% yield. ^dUnknown compounds were detected by TLC.

所望の相対立体配置を有するビスクロ体 **160** が得られたため、**160** のメチレン基の位置かつ立体選択的な還元を行った (Table 8)。9 位に TMS 基を持つビスクロ体 **160a** を水素雰囲気下、5%パラジウムカーボンとメタノール中室温で処理したところ、目的の相対立体配置を有するメチル体 **157a** が中程度の収率(60%)で得られた (entry 1)。9 位に置換基を持たないビスクロ体 **160b** を entry 1 と同様の反応条件に付した場合は、目的とするメチル体 **157b** が 57% の収率で生成し (entry 2)、溶媒を酢酸エチルに変更すると、**157b** の収率は 77% に向上した (entry 3)。Lindlar 触媒を選択した entry 4 の条件では **157b** の収率は中程度(66%)に留まったが、5 mol% の Wilkinson 触媒の存在下、ベンゼン中の反応では、80% の収率で **157b** が得られた (entry 5)。なお、目的のメチル体 **157** の他に、それらのジアステレオマー **166** や過剰還元が進行した **167** 等の副生成物が微量確認されたが、それらの詳細な解析は行っていない。

Table 8. Stereoselective hydrogenation of **160a** and **160b**


entry	substrate	catalyst	solvent	yield (%)
1	160a	5% Pd/C	MeOH	60
2	160b	5% Pd/C	MeOH	57
3	160b	5% Pd/C	AcOEt	77
4	160b	5% Pd/CaCO ₃	MeOH	66
5	160b	(PPh ₃) ₃ RhCl (5 mol%)	benzene	80

NOE 測定により、4 位のメチル基と縮環部の水素原子との相関を確認したこと及び、2 位の水素原子 H_a のカップリング定数から、得られたメチル体 **157a** 及び **157b** の相対立体配置を決定した(Figure 7)。Scheme 41 に示す様に、水素が嵩高い OTBS 基と同じ側から接近する場合には、立体反発が生じる。一方で、水素が OTBS 基の逆側から接近する際にはその様な反発を生じないため、望みの相対立体配置を有するメチル化体 **157** が優先して得られたものと考えている。以上の様に、目的の相対立体配置を有するメチル化体 **157a** 及び **157b** が立体選択的に得られたが、9 位の TMS 基を除去する工程が不要な **157b** を用いて合成を進めた。

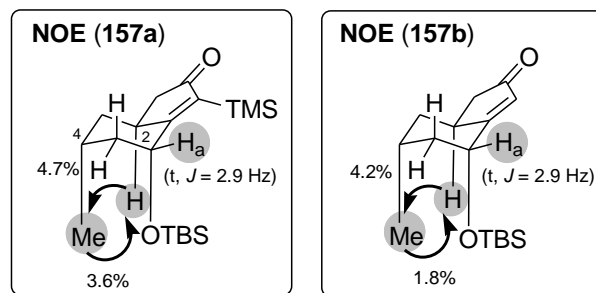
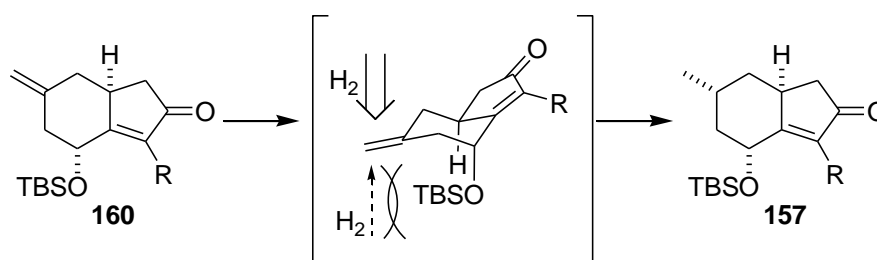
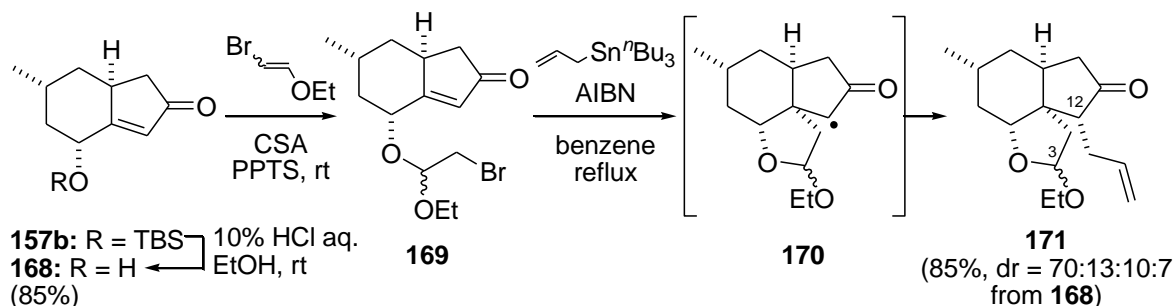


Figure 7



Scheme 41

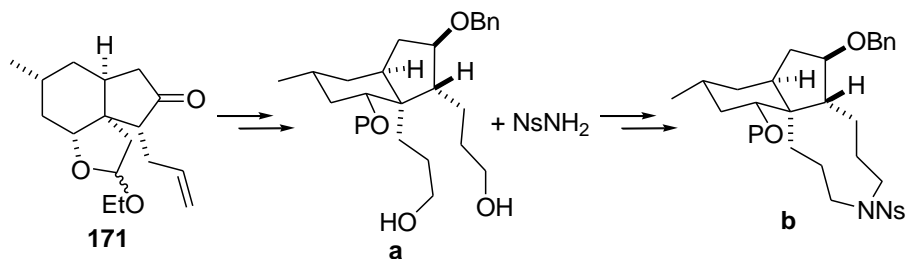
酸処理によって **157b** の TBS 基を除去し、アルコール体 **168**(85%)とした後、CSA 及び PPTS 存在下、 β -ブロモビニルエチルエーテル⁶⁶と室温で反応させて、Ueno-Stork 反応の基質となるブロモアセタール体 **169** を合成した(Scheme 42)。 **169** をベンゼン中触媒量の AIBN 存在下アリルトリブチルスズと加熱還流して Ueno-Stork 反応を進行させたところ、三環性化合物 **171** が 3 位と 12 位に由来する 3 つのジアステレオマーと共にジアステレオマー比 70:13:10:7 の混合物として、85%の収率で得られた。 **171** の立体化学は、後述する X 線結晶構造解析によって確定できたことから、12 位のアリル基挿入の際の立体選択性発現の機構を以下の様に推測した。即ち、ブロモアセタール体 **169** のブロモ基の均等開裂と、それに続くラジカル環化反応によって、中間体 **170** が形成される。次に **170** とアリルトリブチルスズとの反応が進行するものと考えられるが、この際、より立体反発の小さな **170** のビシクロ[4.3.0]ノナン骨格の convex 面からの付加が優先した結果、**171** が主生成物となったものと考えた。



Scheme 42

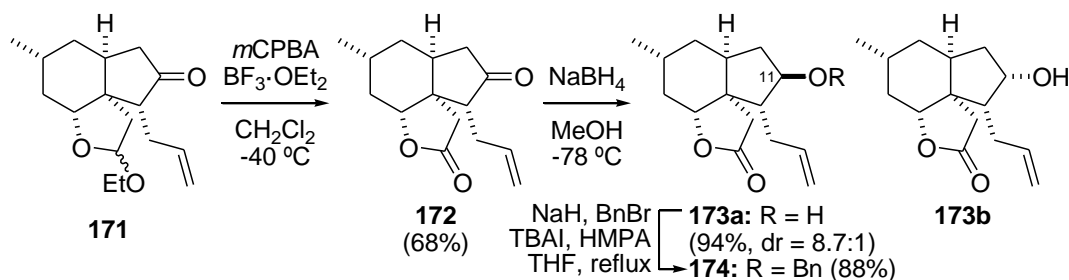
第四節 連続的光延反応によるアゾナン環構築の検討

本節では第二節の逆合成解析に基づいて、三環性化合物 **171** からジオール体 **a** へ誘導し、**a** の連続的光延反応によるアゾナン環構築を検討した(Scheme 43)。



Scheme 43

171 のアセタール部を $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下、*m*CPBA で酸化し、ラクトン体 **172**(68%)とした後、メタノール中-78 °C で水素化ホウ素ナトリウムと処理したところ、ケトン部分のみが選択的に還元されたアルコール体 **173a** が、ジアステレオマー**173b** との混合物(8.7:1)として 94%の収率で得られた(Scheme 44)。主生成物として得られた **173a** の水酸基をベンジル基で保護して、ベンジルエーテル体 **174**(88%)を合成した。



Scheme 44

173a と **173b** の 11 位の水酸基の相対立体配置は、NOE 及び NOESY 測定により決定した (Figure 8)。より立体障害の少ない **172** のビシクロ[4.3.0]ノナノン骨格の convex 面から還元が進行した結果、**173a** が優先的に得られたものと考えている。得られたベンジルエーテル体 **174** をトルエン中-78 °C で DIBAL-H と処理してラクトール体 **175** へ変換後、Wittig 反応を行い、ジエン体 **176** を二工程収率 85%で合成した (Scheme 45)。**176** の二級水酸基を TES 基で保護してシリルエーテル体 **177**(88%)とした後、二つのオレフィン部のヒドロホウ素化 - 酸化を同時に行い、ジオール体 **178** を 61%の収率で得た。**178** をトルエン中室温でノシルアミド、トリフェニルホスフィン及び DEAD と処理して連続的光延反応を行ったが、目的の三環性化合物 **179** は低収率(29%)で得られるのみで、ジアミド体 **180** が主生成物となった。用いる試薬の当量や、他のアゾ試薬を検討したが、本反応は再現性に乏しく、満足のいく結果は得られなかった。

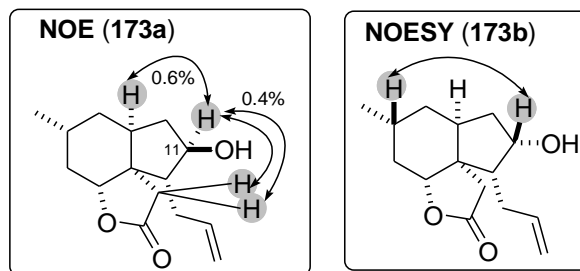
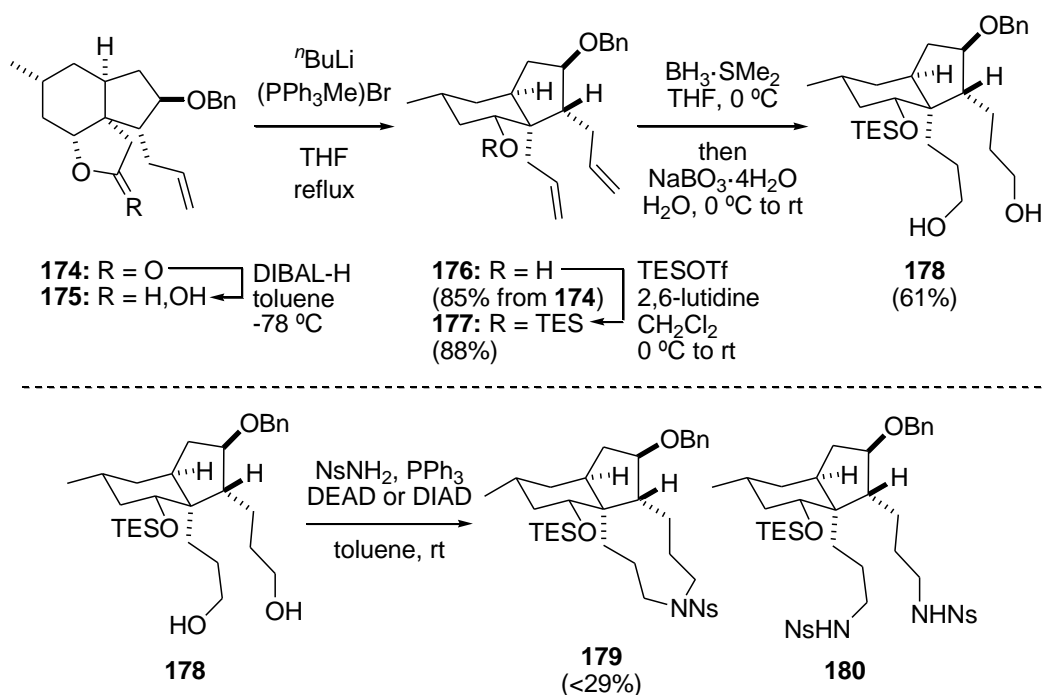
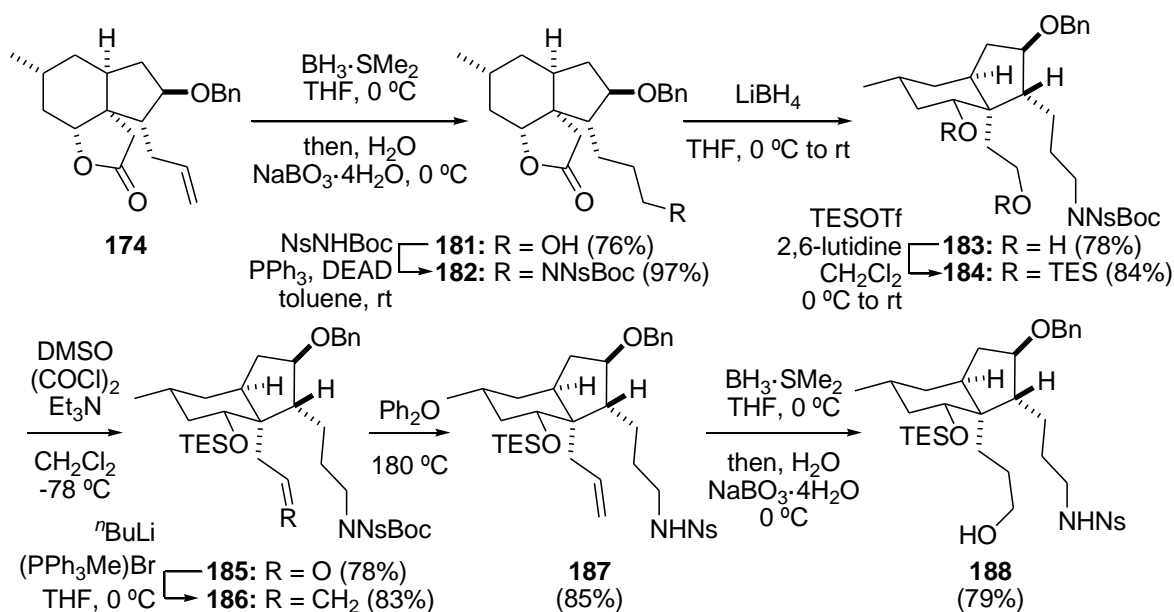


Figure 8



Scheme 45

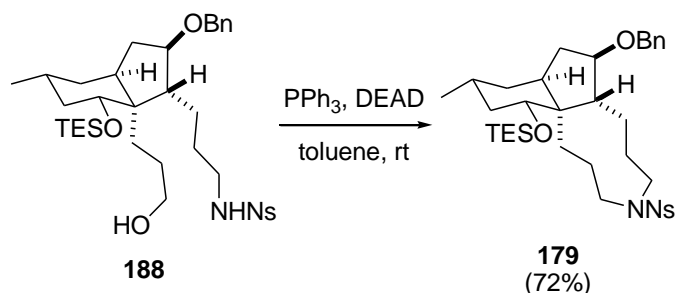
この結果に鑑み、ベンジルエーテル体 **174** からアミド - アルコール体へ導いた後、分子内光延反応を活用したより確実な手法で三環性化合物 **b** (Scheme 43) の合成を行うこととした。**174** のオレフィン部のヒドロホウ素化 - 酸化⁶⁷を行ってアルコール体 **181** (76%) とした後、NsNHBoc⁶⁸ との光延反応に付し、97% の収率でアミド体 **182** へ誘導した (Scheme 46)。水素化ホウ素リチウムによって **182** のラクトン部位を還元してジオール体 **183** (78%) へ変換後、両水酸基を TES 基で保護して、ビスシリルエーテル体 **184** を 84% の収率で合成した。**184** を Swern 酸化の条件に付したところ、一級水酸基部分の TES 基の選択的脱保護と酸化が一挙に進行し、アルデヒド体 **185** が 78% の収率で得られた⁶⁹。**185** の Wittig 反応により、オレフィ



Scheme 46

ンを 83%の収率で形成させた後、**186** の Boc 基を加熱して除去し、アミド体 **187**(85%)とした。**187** にヒドロホウ素化 - 酸化を再度行い、分子内光延反応の基質となるアミド - アルコール体 **188** を 79%の収率で合成した。

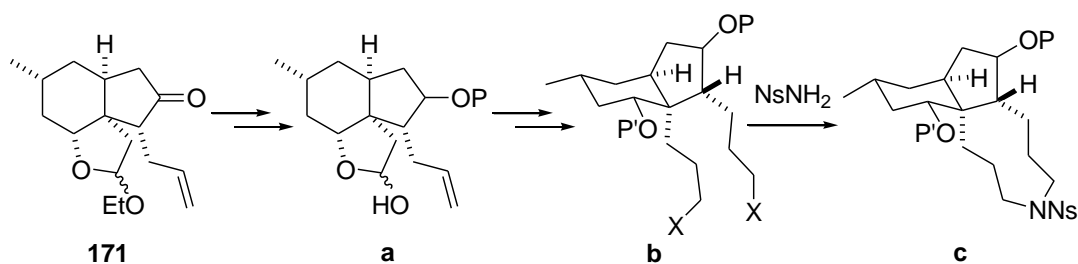
合成した **188** をトルエン中室温で DEAD、トリフェニルホスフィンとの分子内光延反応に付し、対応する三環性化合物 **179** を 72%の良好な収率で得た(Scheme 47)。アミド - アルコール体 **188** の分子内光延反応により、対応する三環性化合物 **179** を良好な収率で合成できたが、Ueno-Stork 反応成績体 **171** から **188** への誘導に 11 工程(10.6%)を要したことから、その後の合成経路の開発が容易ではなかった。そこで、次節で合成経路の再考を行った。



Scheme 47

第五節 連続的求核置換反応によるアゾナン環構築

新たな合成計画を Scheme 48 に示した。前節では **171** からラクツール体 **a** までの過程に四工程 (i)**171** のアセタールの酸化、(ii)ケトン部の還元、(iii)生じた水酸基の保護及び(iv)ラクツトンの還元)を必要としていたが、これを三工程 (i)**171** のケトン部の還元、(ii)生じた水酸基の保護及び(iii)アセタールの加水分解)に短縮できないか考えた。その後 **a** を二つの C₃ ユニットの末端に脱離基を持つビスクロ体 **b** へ変換後、塩基性条件下ノシルアミドとの連続的求核置換反応⁷⁰に付してアゾナン環を構築し、目的の三環性化合物 **c** に導くこととした。

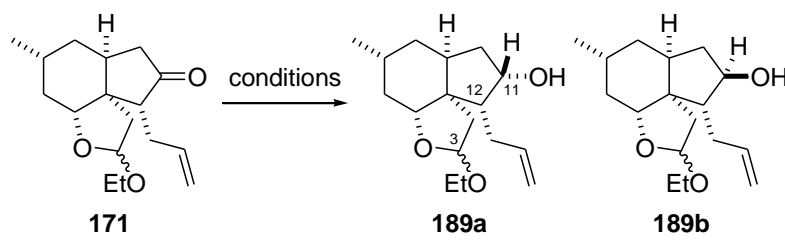


Scheme 48

この合成計画に基づき、ケトン体 **171** の立体選択的還元を検討した(Table 9)。**171** を THF 中-78 °C で L-Selectride と反応させたところ、アルコール体 **189a** が単一の生成物として 52%の収率で得られた(entry 1)。還元剤として K-Selectride を選択して同様の反応を行った場合には同程度の収率で **189a** を与えたが(entry 2)、溶媒をトルエンに変更した entry 3 では、収率の向上が認められた(66%)。18-クラウン-6 を添加して同様の反応を行ったところ、**189a** の収率が 80%に改善された(entry 4)。**189a** は 3 位と 12 位に由来する微量の単離困難な 4 つのジアステレオマーと共に混合物として得られるが、いずれの条件においても **189b** の生成は

確認できなかった。**189a** の 11 位の水酸基の相対立体配置は、後述する様に X 線結晶構造解析を用いて決定した。本還元反応での立体選択性発現の機構は明確にはわかっていないが、嵩高い還元剤である **K-Selectride** がアセタール環及びアリル基との立体反発を避けるために、これらの逆側からケトンに接近した結果、**189a** の生成が優先したものと考えている。

Table 9. Stereoselective reduction of ketone **171**



entry	conditions	product (yield%)
1	L-Selectride, THF, -78 °C to 0 °C	189a (52)
2	K-Selectride, THF, -78 °C to -40 °C	189a (50)
3	K-Selectride, toluene, -78 °C to 0 °C	189a (66)
4	K-Selectride, 18-crown-6, toluene, -78 °C to rt	189a (80)

得られたアルコール体 **189a** の水酸基をベンジル基で保護(94%)した後、ベンジルエーテル体 **190** を THF 中 80 °C で酢酸水溶液を用いてアセタールの加水分解を行い、ラクトール体 **191** を 80% の収率で合成した(Scheme 49)。 **191** の Wittig 反応によりジエン体 **192**(79%)へ誘導後、水酸基の TBS 基による保護とジエン部分のヒドロホウ素化 - 酸化を経て、二工程収率 63% でジオール体 **194** に導いた。得られたジオール体 **194** の X 線結晶構造解析により、1 位と 9 位の二つの側鎖と、8 位のベンジルオキシ基がシスの相対立体配置を有することが明らかとなった(Figure 9)。

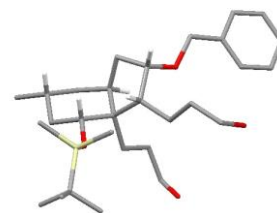
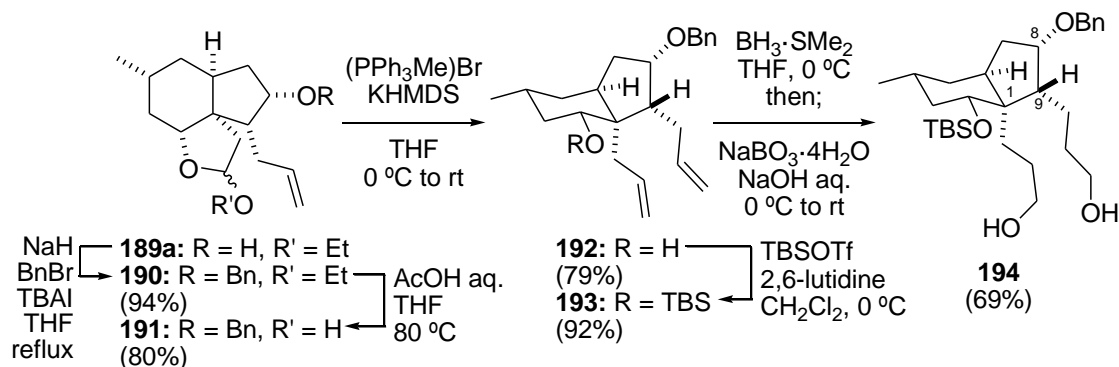


Figure 9



Scheme 49

続いて **194** の二つの水酸基をヨウ素化、トシル化及びメシル化して、対応するジヨウ素化体 **195a**(70%)、ビストシル化体 **195b**(67%)及びビスメシル化体 **195c**(92%)へ誘導した(Table 10)。これらの基質をトルエン - 水混合溶媒中、高希釈条件下ノシルアミド、TBAI 及び水酸化ナトリウムと 100 °C で加熱したところ、ヨウ素原子やトシラート基を脱離基とする **195a,b** では対応する三環性化合物 **196** を中程度の収率(entry 1: 45%、entry 2: 47%)で与えたが、ビスメシル化体 **195c** を用いた entry 3 の条件では、**196** が 68% の収率で得られることを見出し

た。この結果、Ueno-Stork 反応成績体 **171** より三環性化合物 **196** へ 8 工程、収率 19% で誘導することが可能となり、効率的な合成経路を確立することができた。

Table 10. Double S_N2 reaction of **195** with NsNH₂

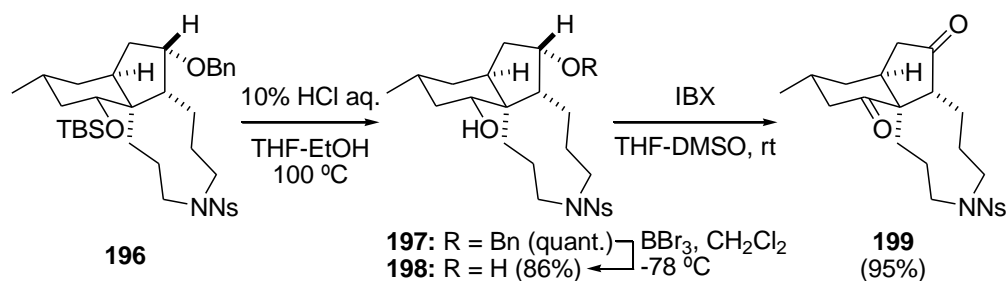
194: R = OH
 195: R = X

entry	X	conditions	result (yield%)	196 (yield%)
1	I	I ₂ , PPh ₃ , imidazole, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	195a (70)	45
2	OTs	TsCl, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C to rt	195b (67)	47
3	OMs	MsCl, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	195c (92)	68

^aA solution of **195** and NsNH₂ in toluene-THF was added to the reaction mixture within 30 min through a syringe pump.

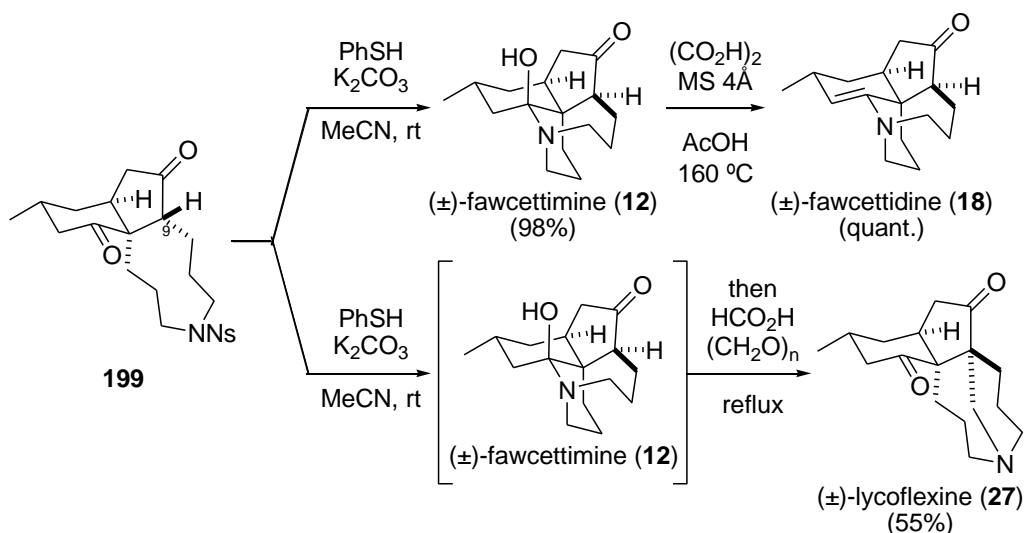
第六節 四種の Fawcettimine 関連リコポジウムアルカロイドの全合成

前節で合成した三環性化合物 **196** から、標的天然物群の共通の合成中間体となるジケトン体 **199** への誘導を行った(Scheme 50)。**196** の TBS 基とベンジル基を段階的に除去し、二工程収率 86% でジオール体 **198** とした後、**198** の二つの水酸基を IBX で酸化して、ジケトン体 **199** を 95% の収率で合成した。



Scheme 50

ジケトン体 **199** をアセトニトリル中室温でチオフェノレートと処理したところ、ノシル基の脱離と 9 位の異性化、それに続くヘミアミナール形成が連続的に進行し、(±)-fawcettimine (**12**) を 98% の収率で与えた(Scheme 51)。合成した **12** を、酢酸中シュウ酸とモレキュラーシーブス 4Å 存在下、160 °C に加熱して、(±)-fawcettidine (**18**) に定量的に導いた。他方、**199** を脱ノシル化反応の条件に付し、TLC 上で **12** の生成を確認後、ギ酸とパラホルムアルデヒドを用いて分子内 Mannich 反応を進行させ、(±)-lycoflexine (**27**) を 55% の収率で得た。なお、合成した化合物の各種スペクトルデータは文献記載のそれらと良い一致を示した。



Scheme 51

Fawcettimine (12)の合成を例に挙げると、第一世代の合成経路では 12 を合成するために市販品から 37 工程を必要とし、総収率は 0.8%であったが、本合成経路では市販品から 22 工程、総収率 3.4%で 12 を合成することができた。この様に、本合成経路がより効率的な fawcettimine 関連リコポジウムアルカロイドの合成法であることは明白である。

続いて 4 つめの標的天然物である(±)-lycoposerramine-Q (121)の合成を図り、(±)-fawcettidine (18)のケトン部の立体選択的な還元に着手した。18 の還元に関しては以下の興味深い報告がある。Burnell ら^{6c}と Inubushi ら⁷¹は 1963 年と 1970 年に、水素化ホウ素ナトリウムを用いて 18 から dihydrofawcettidine (200) へ誘導したことを報告している(Figure 10)。一方で 1982 年、Inubushi らによって *Lycopodium phlegmaria* L.から *epi*-dihydrofawcettidine (201)の単離が報告された⁷²。この報告の二年後の 1984 年に、Harayama らは Brewster's benzoate rule⁷³に基づいて、Figure 10 に示した様に 200 と 201 の 5 位の水酸基の相対立体配置を決定している⁷⁴。

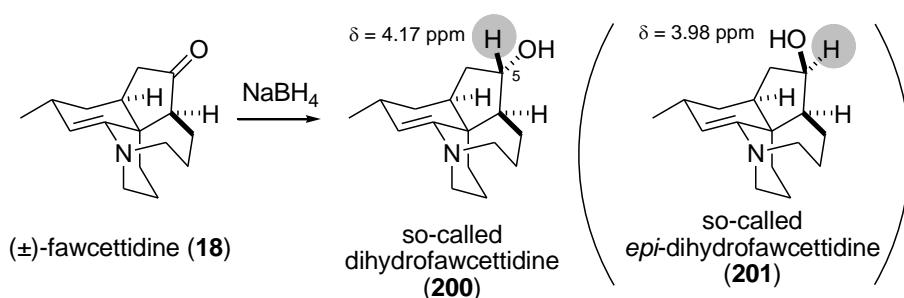


Figure 10

他方、著者は分子モデルの考察から、18 の還元反応ではより立体障害の小さいビスクロ [4.3.0]ノネノン骨格の convex 面から還元が進行し、200 ではなく 201 の生成が優先するのではないかと推測した(Figure 11)。

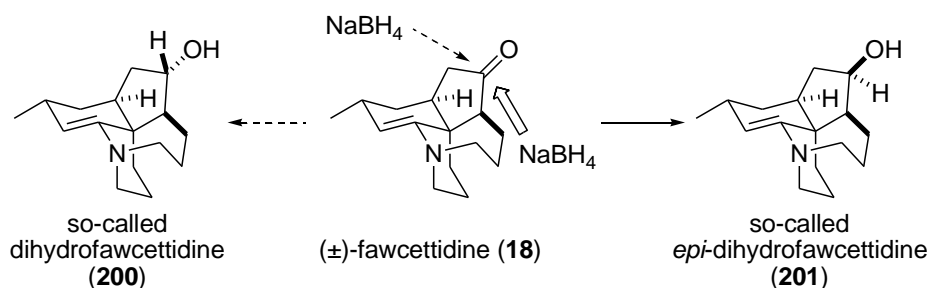
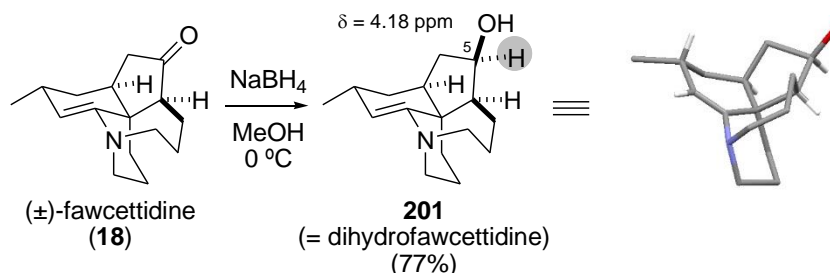


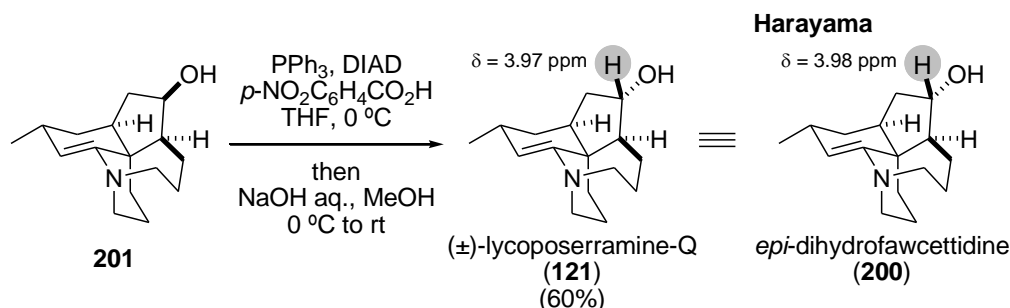
Figure 11

以上の考えを基に、X 線結晶構造解析による dihydrofawcettidine の構造決定を試みた。(±)-fawcettidine (**18**)を文献^{6c,71}に従って、メタノール中 0 °C で水素化ホウ素ナトリウムと反応させたところ、単一のアルコール体が 77%の収率で得られたが、そのスペクトルデータは **201**⁷²のそれと一致した(Scheme 52)。得られたアルコール体の X 線結晶構造解析の結果、5 位の水酸基は著者が予測した通り、β 面側に位置することが明らかとなったことから、Harayama らの構造決定に誤りがあり、dihydrofawcettidine の真の構造は Scheme 52 の **201** であると結論付けた。



Scheme 52

得られたアルコール体 **201** を *p*-ニトロ安息香酸との光延反応に付した後、塩基性条件下エステルの加水分解を行い、60%の収率で **201** の 5 位のエピマーを得た(Scheme 53)。この化合物は Takayama ら⁵⁹により *Lycopodium serratum* Thumb.から単離された(±)-lycoposerramine-Q (**121**)に一致したことから、ここに(±)-lycoposerramine-Q の最初の全合成を達成することとなった。以上まとめると、**201**(=dihydrofawcettidine) の 5 位のエピマーである *epi*-dihydrofawcettidine (**200**)は、(±)-lycoposerramine-Q (**121**)と同一の化合物であったと結論付けることができる。



Scheme 53

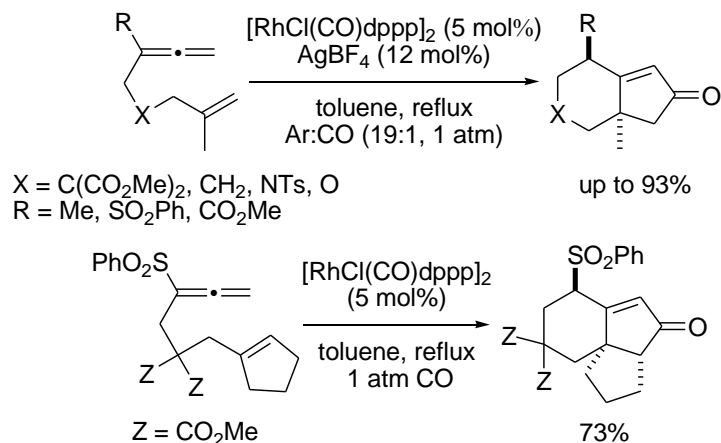
第二章 まとめ

著者は、側鎖にメチレン基を持つエンイン体 **159b** を基質とした分子内 Pauson-Khand 反応と、それに続くメチレン部分の立体選択的還元により、高立体選択的にビシクロ[4.3.0]ノネノン誘導体 **157b** を合成した。続いて、ブロモアセタール体 **169** の Ueno-Stork 反応による四級炭素構築並びに、ビスメシラート体 **195c** とノシルアミドとの連続的求核置換反応を活用したアゾナン環構築を経て、ジケトン体 **199** を得た。このジケトン体 **199** を共通の合成中間体として、四種の fawcettimine 関連リコポジウムアルカロイド、fawcettimine (**12**)、fawcettidine (**18**)、lycoflexine (**27**)及び lycoposerramine-Q (**121**)のラセミ体全合成を達成した。また、**18** より誘導したアルコール体 **201** の X 線結晶構造解析により、dihydrofawcettidine 及び *epi*-dihydrofawcettidine (lycoposerramine-Q)の分子構造を決定することができた。

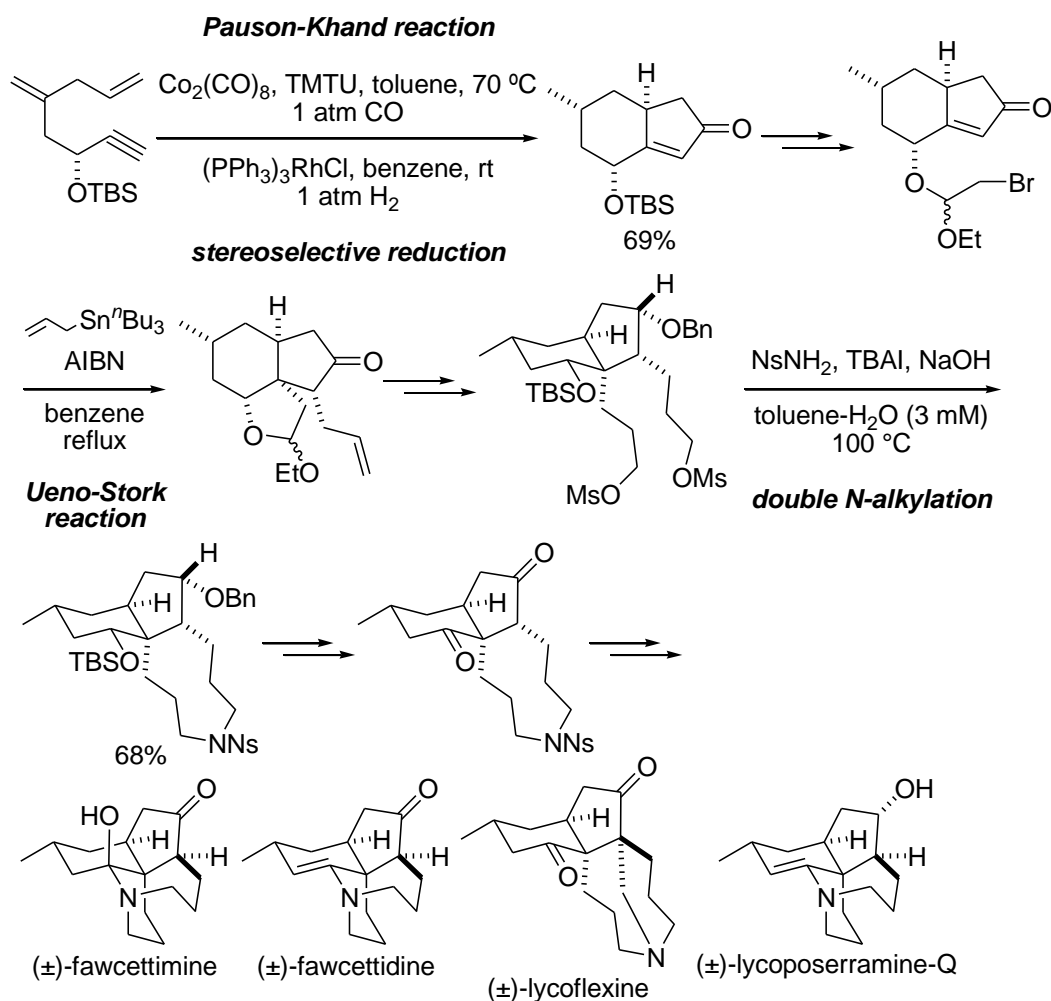
結論

著者は四種の Fawcettimine 関連リコポジウムアルカロイドの全合成研究に取り組み、以下の成果を得た。

1. アレン及び側鎖上に様々な置換基を有するアレネン体を、5 mol%の[RhCl(CO)dppp]₂と12 mol%のAgBF₄を用いて、0.05 気圧の一酸化炭素分圧下、トルエン中還流すると、縮環部にメチル基を有するビスクロ[4.3.0]誘導体が高収率で得られることを明らかにした。また本反応を、シクロペンテンを二重結合成分とするアレネン体に適用して、対応するトリシクロ[6.4.0.0^{1,5}]ドデセノン誘導体を高収率かつ高立体選択的に合成することに成功した。一方、リコポジウムアルカロイドの基本骨格の直接的構築法の開発を図り、テトラヒドロピリジンを経に取り込んだアレネン体に本反応を適用したが、目的の三環性化合物を得るには至らなかった。



2. 側鎖にメチレン基を持つエンイン体を基質とした分子内 Pauson-Khand 反応と、それに続くメチレン部分の立体選択的還元により、高立体選択的にメチル基を有するビシクロ[4.3.0]ノネノン誘導体を合成することに成功した。続いて、ブromoアセタール体の Ueno-Stork 反応による四級炭素構築並びにビスメシラート体とノシルアミドとの連続的求核置換反応を活用したアゾナン環構築を経て、共通合成中間体となるジケトン体を得た。このジケトン体から数工程の官能基変換を経て、四種の Fawcettimine 関連リコポジウムアルカロイド、fawcettimine、fawcettidine、lycoflexine 及び lycoposerramine-Q のラセミ体全合成を達成した。また、X 線結晶構造解析により、dihydrofawcettidine 及び *epi*-dihydrofawcettidine (lycoposerramine-Q)の構造を確実に決定することができた。



謝辞

始めに本研究に際し、終始御懇篤なる御指導御鞭撻を賜り、また研究以外においても様々な面で御指導を賜りました恩師向智里教授に心より感謝致します。

研究発表の仕方など細部に渡るまで丁寧に御指導頂き、常に有益な御助言並びに、多大なる御便宜を頂きました恩師北垣伸治教授に深く感謝致します。

実験の基礎的な操作や研究の進め方をわかりやすく御指導頂くとともに、公私に渡り様々な御指導、御助言して下さった稲垣冬彦准教授に感謝致します。

研究室に新たな刺激を与えて頂きました、安田茂雄助教に感謝致します。

研究室配属後から実験操作や有機化学の基礎、研究室のルールを教えて下さった、宮腰直樹博士、白馬弘文博士、杵渕政彦修士に感謝致します。多忙の中、丁寧な御指導をして頂いた廣瀬俊之博士に感謝致します。本研究の礎を築いて頂いた小阪孝史博士、大塚安成博士に感謝致します。研究室在籍時から御指導して頂き、修了後も御激励、御助言を下さった油野大輔博士、成田集修士、宮下祐輔修士、高橋亮平修士に感謝致します。研究に関する熱い討論に加え、学生のリーダーとしての姿を示して下さいだった林佑次郎博士、川村行正博士、水谷仁弥博士に感謝致します。

本研究の第一章を協力して頂き、第二章からの新たな展開の礎を築いて下さった松井裕美修士、そして第二章を協力して頂いた岩田隆修士に感謝致します。研究室配属時より同じ実験室で良きライバルとして、共に切磋琢磨しながら研究を行ってきた杉窪克哉修士に感謝致します。日々、共に助け合い研究生活を支えて頂いた同級生の小林春美修士、高橋康仁修士、朝長昌一郎修士に感謝致します。テーマは異なるものの日々多くの議論を交わした梶田幹人修士、太田有羽修士、河口康晃君に感謝致します。

第二章からの新たな展開を目指し、同じ研究グループとして協力しながら共に試行錯誤を繰り返した畠山翔子修士、杉原裕美さん、飯田英介君に感謝致します。同じ実験室で研鑽し合った中野高幹修士、平田修一修士、宮永雄紀修士、小川久美子さん、小水美佳さん、上田崇宏修士、大浦裕貴修士、小嶋崇弘君、杉坂健太修士、古川祐司修士、大町露子さん、上田将信君、横川有花さん、川村美帆さんに感謝致します。異文化との交流により様々な価値観に触れる機会を与えて下さったヤシーン・アリ・モサ・モハメド博士をはじめとする留学生の皆さんに感謝致します。また、本論文の作成にあたり御協力頂いた、精密分子構築学研究室の皆様に感謝致します。

本論文の副査を担当して頂きました、生物有機化学研究室の国嶋崇隆教授、北村正典准教授、機能性分子設計学研究室の松尾淳一准教授に感謝致します。

各種機器分析において御協力頂きました、学際科学実験センターの内山正彦准教授、王生麻里さん、泉谷久美さん、藤江哲夫博士に感謝致します。第二章の X 線結晶構造解析に関して御助言頂きました、分子機能解析化学研究室の国本浩喜教授に感謝致します。

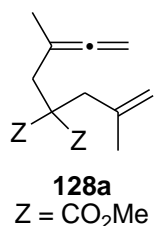
幼いころから現在に至るまで、切磋琢磨してきた全ての友人に感謝致します。

最後に、長年物心両面に渡り支えて下さいました家族に深く感謝致します。

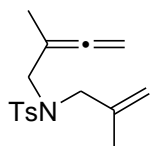
実験項

General. Melting points are uncorrected. IR spectra were measured in CHCl_3 . ^1H NMR spectra were taken in CDCl_3 except for the compound **131e** ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) and **171** (C_6D_6). CHCl_3 (7.26 ppm) for silyl compounds and tetramethylsilane (0.00 ppm) for compounds without a silyl group were used as internal standards. ^{13}C NMR spectra were taken in CDCl_3 and CDCl_3 (77.00 ppm) was used as an internal standard. All reactions were carried out under N_2 atmosphere. Silica gel 60N 37563 (40-50 μm , Kanto Chemical) and Chromatorex[®] NH DM2035 (200-350 mesh, Fuji Silysia Chemical, Ltd.) were used for chromatography. Organic extracts were dried over Na_2SO_4 . Melting points were measured with YANAGIMOTO micro melting point apparatus. Infrared spectra were measured with a SHIMADZU FTIR-8700 spectrometer for samples in CHCl_3 . ^1H and ^{13}C NMR spectra were measured with JNM-ECS400 or JNM-ECA600 spectrometers. High-resolution mass spectra were measured with JMS-SX102A (FAB) or JMS-T100TD (DART) mass spectrometers, and mass spectra were measured with JMS-SX102A (FAB) or JMS-T100TD (DART) mass spectrometers. Crystals of compounds were measured on a R-AXIS RAPID II. **115a-b**³⁷, **116a-b**³⁷, **126a**⁴¹, **126b-c**⁴², **126d**⁴³, **133**⁵⁰, **135**⁵¹, **162**⁶² and **164**⁶³ were known compounds.

Chapter 1



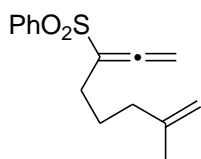
5,5-Bis(methoxycarbonyl)-3,7-dimethylocta-1,2,7-triene (128a): To a solution of **126a**⁴¹ (727 mg, 2.86 mmol) in THF (29 mL) were added $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (2.0 mL, 11 mmol) and MsCl (0.65 mL, 8.4 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring for 1.5 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO_3 , and the mixture was extracted with AcOEt . The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with hexane- AcOEt (4:1) to afford the crude **127a**. To a solution of CuCN (967 mg, 10.8 mmol) and LiCl (915 mg, 21.6 mmol) in THF (27 mL) was gradually added MeLi (1.09 M in Et_2O , 9.9 mL, 11 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Then the reaction mixture was warmed to $-20\text{ }^\circ\text{C}$, and the solids were dissolved at this temperature. The reaction mixture was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ again, and the crude **127a** was added to the reaction mixture. After stirring for 1.5 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl , and the mixture was extracted with AcOEt . The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane- AcOEt (15:1) to afford **128a** (577 mg, 81% from **126a**) as a colorless oil: IR 1959, 1732 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 4.86-4.85 (m, 1H), 4.72-4.71 (m, 1H), 4.59 (sex, 2H, $J = 3.0\text{ Hz}$), 3.69 (s, 6H), 2.81 (s, 2H), 2.62 (t, 2H, $J = 3.0\text{ Hz}$), 1.65-1.64 (m, 6H); ^{13}C NMR δ 206.8, 171.5, 140.7, 115.5, 93.8, 75.2, 56.8, 52.3, 39.8, 35.1, 23.3, 20.3; MS m/z 252 (M^+ , 31.2); HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$ 252.1362, found 252.1363.



128b

3,7-Dimethyl-N-(4-methylbenzenesulfonyl)-5-azaocta-1,2,7-triene (128b): To a solution of **126b**⁴² (100 mg, 0.340 mmol) in CH₂Cl₂ (3.4 mL) were added ⁱPr₂NEt (0.24 mL, 1.4 mmol) and MsCl (0.080 mL, 1.0 mmol) at -40 °C. After stirring for 1 h at the same temperature, the

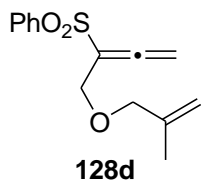
reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with hexane-AcOEt (2:1) to afford the crude **127b**. To a solution of CuCN (121 mg, 1.36 mmol) and LiCl (115 mg, 2.72 mmol) in THF (3.4 mL) was gradually added MeLi (1.09 M in Et₂O, 1.20 mL, 1.36 mmol) at -78 °C. Then the reaction mixture was warmed to -20 °C, and the solids were dissolved at this temperature. The reaction mixture was cooled to -78 °C again, and the crude **127b** was added to the reaction mixture. After stirring for 1.5 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl, and the mixture was extracted with AcOEt. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane-AcOEt (15:1) to afford **128b** (56.0 mg, 56% from **126b**) as a yellow oil: IR 1961, 1338, 1157 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.69 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 4.87 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.48 (sex, 2H, *J* = 3.0 Hz), 3.739 (t, 2H, *J* = 3.0 Hz), 3.731 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.57 (t, 3H, *J* = 3.0 Hz); ¹³C NMR δ 207.3, 142.9, 140.0, 137.5, 129.4, 127.1, 114.2, 94.2, 74.9, 53.2, 50.3, 21.4, 19.9, 16.1; MS *m/z* 291 (M⁺, 20.4); HRMS calcd for C₁₆H₂₁NO₂S 291.1293, found 291.1292.



128c

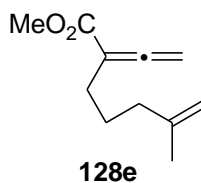
7-Methyl-3-phenylsulfonylocta-1,2,7-triene (128c): To a solution of **126c**⁴² (100 mg, 0.724 mmol) and Et₃N (0.90 mL, 6.5 mmol) in THF (4.8 mL) was gradually added PhSCl (310 mg, 2.2 mmol) in THF (2.2 mL) at -78 °C. After stirring for 2.5 h at the same temperature, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the

mixture was extracted with AcOEt. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with hexane-AcOEt (9:1) to afford the crude sulfoxide. To a solution of (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O (520 mg, 0.421 mmol) in EtOH (4.0 mL) was added 30% H₂O₂ (2.0 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min at the same temperature, the crude sulfoxide in EtOH (8.0 mL) was added dropwise to the reaction mixture at the same temperature. After complete addition of the crude sulfoxide, the reaction mixture was warmed to room temperature, and stirred overnight. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the mixture was extracted with AcOEt. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane-AcOEt (15:1) to afford **128c** (44.8 mg, 24% from **126c**) as a pale yellow oil: IR 1969, 1940, 1649, 1317, 1307, 1149 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.89 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.62 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.53 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 5.36 (t, 2H, *J* = 3.4 Hz), 4.66 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 2.22 (tt, 2H, *J* = 7.5, 3.4 Hz), 1.96 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.63 (s, 3H), 1.56 (quin, 2H, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR δ 207.7, 144.6, 140.1, 133.4, 129.0, 128.0, 113.1, 110.5, 84.3, 36.7, 26.1, 25.3, 22.1; MS *m/z* 262 (M⁺, 7.0); HRMS calcd for C₁₅H₁₈O₂S 262.1028, found 262.1023.



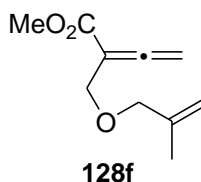
7-Methyl-3-phenylsulfonyl-5-oxaocta-1,2,7-triene (128d): To a solution of **126d**⁴³ (140 mg, 1.00 mmol) and Et₃N (0.42 mL, 3.0 mmol) in THF (10 mL) was gradually added PhSCl (430 mg, 3.0 mmol) and THF (3.0 mL) at -78 °C. After stirring for 2.5 h at the same temperature, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the

mixture was extracted with AcOEt. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with hexane-AcOEt (4:1) to afford the crude sulfoxide. To a solution of the crude sulfoxide in CH₂Cl₂ (10 mL) was added *m*CPBA (313 mg, 1.20 mmol) at the 0 °C. After stirring for 1h, the reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous Na₂S₂O₃ and NaHCO₃, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane-AcOEt (10:1) to afford **128d** (200 mg, 76% from **126d**) as a colorless oil: IR 1967, 1929, 1321, 1153 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.94-7.91 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 5.47 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 5.46 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 4.81 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.28 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 4.27 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 3.69 (s, 2H), 1.60 (s, 3H); ¹³C NMR δ 209.4, 140.9, 140.8, 133.3, 128.8, 127.8, 112.7, 110.1, 83.6, 73.6, 65.4, 19.1; MS *m/z* 264 (M⁺, 1.6); HRMS calcd for C₁₄H₁₆O₃S 264.0820, found 264.0817.



3-Methoxycarbonyl-7-methylocta-1,2,7-triene (128e): To a solution of **126c**⁴² (100 mg, 0.724 mmol) in CH₂Cl₂ (3.4 mL) were added DMAP (18 mg, 0.15 mmol), pyridine (0.63 mL, 7.8 mmol) and ClCO₂Me (0.20 mL, 2.6 mmol) at room temperature. After stirring for 5 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched by addition of saturated

aqueous NaHCO₃, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The extract was washed with water, 10% aqueous HCl, brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with hexane-AcOEt (10:1) to afford the crude **129e**. To a solution of the crude **129e** in MeOH (1.0 mL) were added Pd(OAc)₂ (5.8 mg, 2.6 x 10⁻² mmol) and PPh₃ (27.3 mg, 0.104 mmol) at room temperature. The reaction mixture was warmed to 40 °C under CO (10 atm) and stirred for 12 h. MeOH was evaporated off, and the residue was chromatographed with hexane-AcOEt (20:1) to afford **128e** (50.0 mg, 38% from **126c**) as a colorless oil: IR 1967, 1936, 1712 cm⁻¹; ¹H NMR δ 5.09 (t, 2H, *J* = 3.0 Hz), 4.67-4.63 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.19 (tt, 2H, *J* = 7.7, 3.0 Hz), 2.01 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 1.67 (s, 3H), 1.56 (quin, 2H, *J* = 7.7 Hz); ¹³C NMR δ 213.8, 167.6, 145.3, 110.1, 99.9, 78.9, 52.1, 37.0, 27.5, 25.8, 22.2; MS *m/z* 180 (M⁺, 8.2); HRMS calcd for C₁₁H₁₆O₂ 180.1150, found 180.1146.

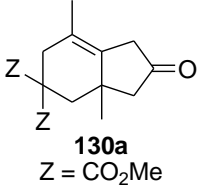


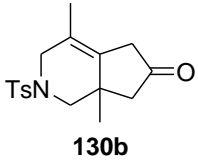
3-Methoxycarbonyl-7-methyl-5-oxaocta-1,2,7-triene (128f): To a solution of **126d**⁴³ (142 mg, 1.00 mmol) in CH₂Cl₂ (5.0 mL) were added pyridine (0.24 mL, 3.0 mmol) and ClCO₂Me (0.15 mL, 2.0 mmol) at 0 °C. After stirring for 30 min at the same temperature, the reaction mixture was quenched by addition of water, and the mixture was extracted

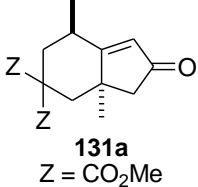
with CH₂Cl₂. The extract was washed with water, 5% aqueous HCl, brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with hexane-AcOEt (5:1) to afford the crude **129f** (194 mg). To a solution of the crude **129f** (105 mg) in MeOH (1.0 mL) were added Pd(OAc)₂ (5.7 mg, 2.5 x

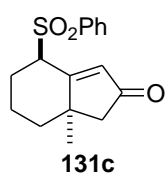
10⁻² mmol) and PPh₃ (26.2 mg, 0.100 mmol) at room temperature. The reaction mixture was warmed to 40 °C under CO (10 atm) and stirred for 11 h. MeOH was evaporated off, and the residue was chromatographed with hexane-AcOEt (50:1) to afford **128f** (42.0 mg, 43% from **126d**) as a colorless oil: IR 1967, 1930, 1751, 1713 cm⁻¹; ¹H NMR δ 5.22 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 5.21 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.15 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 4.14 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 3.90 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.70 (s, 3H); ¹³C NMR δ 214.6, 166.3, 141.8, 112.7, 97.9, 79.6, 74.3, 66.4, 52.3, 19.4; FABMS *m/z* 183 (*M*⁺+1, 10.9); FABHRMS calcd for C₁₀H₁₅O₃ 183.1021, found 183.1016.

General Procedure for Pauson-Khand-Type [2+2+1] Cycloaddition under the Atmosphere Consisting of 0.05 atm of CO and 0.95 atm of Ar. To a solution of allenene (0.100 mmol) in toluene (1.0 mL) were added 5 mol% [RhCl(CO)dppp]₂ and 12 mol% AgBF₄ in toluene (0.2 mL), which was stirred for 15 min at room temperature under an argon atmosphere. The argon atmosphere was replaced with the atmosphere consisting of CO and argon (1:19), the reaction mixture was refluxed until the complete disappearance of the starting material (monitored by TLC). Toluene was evaporated off, and the residual oil was chromatographed with hexane-AcOEt to afford cyclized product. Chemical yields are summarized in Table 3 and 4.


4,4-Bis(methoxycarbonyl)-2,6-dimethylbicyclo[4.3.0]non-1-en-8-one (130a):
Compound **130a** was a colorless oil; IR 1747, 1732 cm⁻¹; ¹H NMR δ 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.96-2.83 (m, 3H), 2.41 (d, 1H, *J* = 14.0 Hz), 2.31-2.20 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); ¹³C NMR δ 215.5, 172.2, 172.1, 132.4, 124.2, 56.6, 53.0, 52.7, 52.5, 39.8, 39.6, 39.2, 35.2, 26.1, 19.6; MS *m/z* 280 (*M*⁺, 51.8); HRMS calcd for C₁₅H₂₀O₅ 280.1310, found 280.1307.

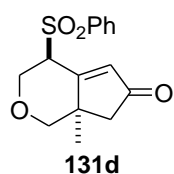

2,6-Dimethyl-N-(4-methylphenylsulfonyl)-4-azabicyclo[4.3.0]non-1-en-8-one (130b):
Compound **130b** was a yellow oil; IR 1747, 1338, 1166 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.68 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 3.96 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz), 3.85 (d, 1H, *J* = 10.3 Hz), 3.04 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz), 2.89 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (d, 1H, *J* = 10.3 Hz), 2.25 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz), 2.05 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz), 1.57 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); ¹³C NMR δ 213.9, 143.6, 133.5, 132.6, 129.7, 127.5, 122.3, 53.8, 51.6, 48.4, 40.7, 39.1, 24.3, 21.4, 16.6; MS *m/z* 319 (*M*⁺, 53.4); HRMS calcd for C₁₇H₂₁NO₃S 319.1242, found 319.1238.


(2*R,6*R**)-4,4-Bis(methoxycarbonyl)-2,6-dimethylbicyclo[4.3.0]non-1(9)-en-8-one (trans-131a):** Compound **131a** was a colorless oil; IR 1730, 1685, 1616 cm⁻¹; ¹H NMR δ 5.81 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.98 (dq, 1H, *J* = 12.6, 6.3 Hz), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.05 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz), 1.33-1.28 (m, 1H), 1.21 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz), 1.11 (s, 3H); ¹³C NMR δ 206.6, 189.7, 171.9, 171.4, 124.9, 53.6, 53.2, 53.0, 52.6, 43.5, 42.8, 40.4, 28.9, 25.4, 17.8; MS *m/z* 280 (*M*⁺, 51.8); HRMS calcd for C₁₅H₂₀O₅ 280.1310, found 280.1307.



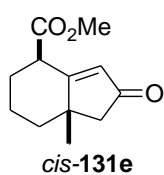
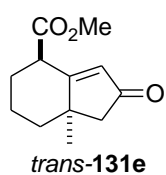
(2*R,6*R**)-6-Methyl-2-(phenylsulfonyl)bicyclo[4.3.0]non-1(9)-en-8-**

one (*trans*-131c): Compound **131c** was colorless powders, mp 224-226 °C (hexane-AcOEt); IR 1704, 1616, 1309, 1145 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.93 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.69 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.60 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 6.50 (s, 1H), 4.03 (dd, 1H, *J* = 13.0, 4.0 Hz), 2.29 (d, 1H, *J* = 18.5 Hz), 2.23 (d, 1H, *J* = 18.5 Hz), 2.19-2.17 (m, 1H), 1.93 (d, 1H, *J* = 13.0 Hz), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.75 (td, 1H, *J* = 13.0, 4.0 Hz), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.44 (td, 1H, *J* = 13.0, 4.0 Hz), 1.21 (s, 3H); ¹³C NMR δ 206.3, 173.8, 137.6, 134.1, 129.4, 128.6, 128.5, 62.4, 50.8, 44.7, 39.8, 28.6, 23.7, 20.9; MS *m/z* 290 (M⁺, 0.7); HRMS calcd for C₁₆H₁₈O₃S 290.0977, found 290.0976.



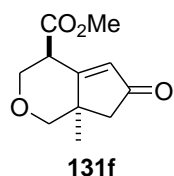
(2*R,6*S**)-6-Methyl-2-(phenylsulfonyl)-4-oxabicyclo[4.3.0]non-1(9)-en-8-**

one (*trans*-131d): Compound **131d** was colorless plates, mp 141-143 °C (hexane-AcOEt); IR 1717, 1618, 1327, 1151 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.96-7.92 (m, 2H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 6.61 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 4.32 (ddd, 1H, *J* = 10.7, 5.4, 1.5 Hz), 4.20 (dd, 1H, *J* = 10.7, 5.4 Hz), 3.89 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz), 3.62 (t, 1H, *J* = 10.7 Hz), 3.26 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz), 2.21 (d, 1H, *J* = 18.7 Hz), 2.13 (d, 1H, *J* = 18.7 Hz), 1.34 (s, 3H); ¹³C NMR δ 204.9, 170.3, 137.6, 134.7, 129.7, 128.7, 128.4, 78.0, 68.3, 61.2, 45.2, 45.1, 23.2; MS *m/z* 292 (M⁺, 5.6); HRMS calcd for C₁₅H₁₆O₄S 292.0769, found 292.0767.



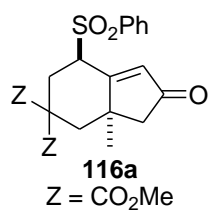
(2*R,6*R**)- and (2*R**,6*S**)-2-Methoxycarbonyl-6-methylbicyclo[4.3.0]non-**

1(9)-en-8-one (*trans*-131e and *cis*-131e): A mixture of *trans*-**131e** and *cis*-**131e** in the ratio of 87 to 13 was obtained as a colorless oil; IR 1737, 1701, 1616 cm⁻¹; ¹H NMR δ 5.92 (s, 13/100 x 1H), 5.64 (d, 87/100 x 1H, *J* = 1.4 Hz), 3.88 (d, 13/100 x 1H, *J* = 5.1 Hz), 3.72 (s, 87/100 x 3H), 3.65 (s, 13/100 x 3H), 3.59 (ddd, 87/100 x 1H, *J* = 12.1, 5.1, 1.4 Hz), 2.45-2.36 (m, 13/100 x 1H), 2.19-2.11 (m, 87/100 x 2H, 13/100 x 2H), 2.03 (quin, 87/100 x 1H, *J* = 2.3 Hz), 1.98-1.70 (m, 87/100 x 3H, 13/100 x 1H), 1.69-1.58 (m, 87/100 x 1H, 13/100 x 1H), 1.55-1.52 (m, 13/100 x 2H), 1.50-1.40 (m, 87/100 x 1H, 13/100 x 1H), 1.29 (s, 87/100 x 3H), 1.12 (s, 13/100 x 3H); ¹³C NMR δ 207.3, 206.8, 182.4, 181.9, 172.3, 171.4, 130.4, 126.2, 52.6, 52.2, 52.0, 51.8, 44.1, 43.58, 43.53, 43.3, 40.4, 40.1, 30.5, 28.4, 24.3, 24.1, 20.8, 18.9; MS *m/z* 208 (M⁺, 38.5); HRMS calcd for C₁₂H₁₆O₃ 208.1099, found 208.1103.

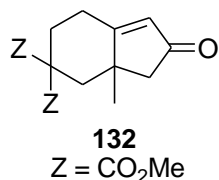


(2*R,6*S**)-2-Methoxycarbonyl-6-methyl-4-oxabicyclo[4.3.0]non-1(9)-en-8-**

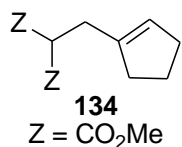
one (*trans*-131f): Compound **131f** was a colorless oil; IR 1738, 1713, 1620 cm⁻¹; ¹H NMR δ 5.96 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 4.37 (dd, 1H, *J* = 11.0, 5.5 Hz), 3.92 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz), 3.80 (ddd, 1H, *J* = 11.0, 5.5, 1.8 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.54 (t, 1H, *J* = 11.0 Hz), 3.25 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz), 2.24 (d, 1H, *J* = 18.5 Hz), 2.13 (d, 1H, *J* = 18.5 Hz), 1.40 (s, 3H); ¹³C NMR δ 205.4, 178.2, 169.6, 126.7, 78.3, 69.9, 52.2, 46.1, 44.2, 44.0, 23.2; MS *m/z* 210 (M⁺, 100.0); HRMS calcd for C₁₁H₁₄O₄ 210.0892, found 210.0894.



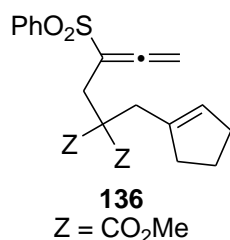
Synthesis of **(2*R**,6*R**)-4,4-Bis(methoxycarbonyl)-6-methyl-2-phenylsulfonylbicyclo[4.3.0]non-1(9)-en-8-one (trans-116a)**: To a solution of **115a**³⁷ (37.2 mg, 0.10 mmol) in toluene (1.0 mL) was added [RhCl(CO)dppp]₂ (6.0 mg, 5.0 x 10⁻³ mmol). The reaction mixture was refluxed for 1 h under CO (1 atm). The solvent was evaporated off, and the residue was chromatographed with hexane-AcOEt (1:1) to afford **116a**³⁷ (35.2 mg, 88%).



4,4-Bis(methoxycarbonyl)-6-methylbicyclo[4.3.0]non-1(9)-en-8-one (132): To a solution of **116a** (40.6 mg, 0.100 mmol) in benzene (2.0 mL) were added ⁿBu₃SnH (0.05 mL, 0.2 mmol) and AIBN (1.6 mg, 9.7 x 10⁻³ mmol). After refluxing for 2.5 h, the solvent was evaporated off, and the residue was chromatographed with hexane-AcOEt (10:1) to afford **132** (24.3 mg, 91%) as colorless needles, mp 70-72 °C (hexane); IR 1730, 1683, 1625 cm⁻¹; ¹H NMR δ 5.83 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.82 (tdd, 1H, *J* = 13.6, 5.0, 1.4 Hz), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.28 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz), 2.09 (d, 1H, *J* = 13.6 Hz), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.10 (s, 3H); ¹³C NMR δ 206.8, 185.0, 171.7, 171.5, 127.0, 53.0, 52.9, 52.8, 52.6, 43.4, 42.2, 32.2, 24.9, 24.5; MS *m/z* 266 (M⁺, 30.8); HRMS calcd for C₁₄H₁₈O₅ 266.1154, found 266.1154.



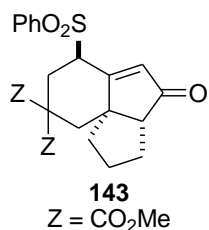
Dimethyl(cyclopent-1-en-1-ylmethyl)malonate (134): To a solution of dimethyl malonate (32 mg, 0.24 mmol) in DMF (2.0 mL) was added NaH (9.6 mg, 0.24 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 h, **133**⁵⁰ (13 mg, 0.080 mmol) in DMF (1.0 mL) was added to the reaction mixture at 0 °C. After stirring for 2 h at room temperature, the reaction mixture was quenched by addition of water, and the mixture was extracted with Et₂O. The extract was washed with water, brine, dried and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane-AcOEt (4:1) to afford **134** as a yellow oil (8.4 mg, 49%); IR 1751, 1732 cm⁻¹; ¹H NMR δ 5.38 (t, 1H, *J* = 1.3 Hz), 3.72 (s, 6H), 3.60 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 2.68 (dd, 2H, *J* = 7.6, 1.3 Hz), 2.28-2.21 (m, 4H), 1.85 (m, 2H); ¹³C NMR δ 169.9, 140.3, 125.9, 52.5, 50.5, 34.9, 32.5, 30.4, 23.3; MS *m/z* 212 (M⁺, 8.4); HRMS calcd for C₁₁H₁₆O₄ 212.1049, found 212.1051.



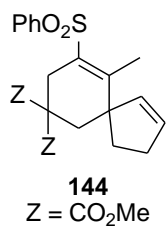
Dimethyl-2-(cyclopent-1-en-1-ylmethyl)-2-[2-(phenylsulfonyl)-buta-2,3-dienyl]malonate (136): To a solution of **134** (212 mg, 1.00 mmol) in THF (10 mL) was added NaH (40 mg, 1.0 mmol) at 0 °C. After stirring for 1.5 h, a solution of **135**⁵¹ (334 mg, 1.00 mmol) in THF (10 mL) was added to the reaction mixture at 0 °C. After stirring for 10 min at the same temperature, the reaction mixture was quenched by addition of water, and the mixture was extracted with AcOEt. The extract was washed with water and brine, dried and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane-AcOEt (3:1 to 1:1) to afford **136** (353 mg, 87%) as colorless needles: mp 113 °C (hexane-AcOEt); IR 1971, 1938, 1736, 1225, 1153 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.88 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.63 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.55 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 5.41 (t, 2H, *J* = 3.8 Hz), 5.23 (s, 1H), 3.64 (s, 6H), 2.90 (t, 2H, *J* = 3.8 Hz), 2.81 (s, 2H), 2.16-2.14 (m, 2H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H); ¹³C NMR δ 207.9, 170.3, 139.9, 137.9, 133.5, 129.8, 129.1, 128.2, 109.4, 85.8, 56.1, 52.6, 35.4, 33.5, 32.3, 28.4, 23.6; MS *m/z* 404 (M⁺, 4.2); Anal. Calcd for C₂₁H₂₄O₆S: C, 62.36; H, 5.98. Found: C, 62.30; H

6.01.

11,11-Bis(methoxycarbonyl)-9-phenylsulfonyltricyclo[6.4.0.0^{1,5}]dodec-7-ene-6-one (143) and **9,9-Bis(methoxycarbonyl)-7-phenylsulfonylspiro[4.5]deca-1,6-diene (144)**: According to the same procedure described for preparation of **116a**, **143** (31 mg, 73%) and **144** (9.9 mg, 24%) were obtained from **136** (40 mg, 0.10 mmol).

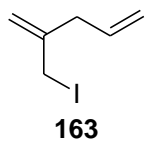


Compound **143** was colorless needles, mp 196-197 °C (hexane-AcOEt); IR 1732, 1707, 1618 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.98 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz), 7.72 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.63 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 6.67 (s, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.67-2.64 (m, 2H), 2.38 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 2.30 (d, 1H, *J* = 14.0 Hz), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.74-1.59 (m, 3H), 1.33-1.18 (m, 2H); ¹³C NMR δ 209.1, 171.1, 170.0, 169.4, 137.6, 134.4, 130.9, 129.5, 128.5, 59.5, 58.5, 55.5, 53.4, 53.3, 52.9, 43.0, 34.3, 33.0, 28.6, 25.2; MS *m/z* 432 (M⁺, 11); Anal. Calcd for C₂₂H₂₄O₇S: C, 61.10; H, 5.59. Found: C, 61.02; H, 5.63.

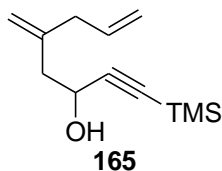


Compound **144** was a yellow oil; IR 1734, 1628, 1225, 1157 cm⁻¹; ¹H NMR δ 8.02-8.00 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 5.86 (dt, 1H, *J* = 5.5, 2.1 Hz), 5.22 (dt, 1H, *J* = 5.5, 2.1 Hz), 3.68 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.17 (dt, 1H, *J* = 17.8, 1.4 Hz), 2.83 (dd, 1H, *J* = 17.8, 2.1 Hz), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.22 (d, 2H, *J* = 5.5 Hz), 1.88 (t, 3H, *J* = 1.4 Hz), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H); ¹³C NMR δ 171.2, 170.9, 151.4, 141.8, 136.0, 133.1, 132.9, 131.6, 128.9, 127.1, 55.4, 52.7, 52.5, 51.7, 39.7, 34.9, 32.7, 32.1, 15.8; MS *m/z* 404 (M⁺, 10.4); HRMS calcd for C₂₁H₂₄O₆S 404.1294, found 404.1298.

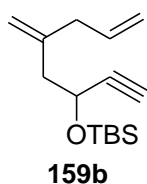
Chapter 2



2-Iodomethylpenta-1,4-diene (163): To a solution of **162**^[62] (3.94 g, 40.2 mmol), PPh₃ (21.1 g, 80.4 mmol) and imidazole (5.48 g, 80.4 mmol) in CH₂Cl₂ (200 mL) was added iodine (20.5 g, 80.4 mmol) at 0 °C. After stirring for 3.5 h at room temperature, the reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous Na₂S₂O₃ and saturated aqueous NaHCO₃, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane-Et₂O (1:1) to afford **163** (6.57 g, 79%) as a pale yellow oil: IR 1641 cm⁻¹; ¹H NMR δ 5.78 (ddt, 1H, *J* = 16.9, 10.0, 6.8 Hz), 5.27 (s, 1H), 5.17-5.09 (m, 2H), 4.95 (q, 1H, *J* = 1.3 Hz), 3.92 (s, 2H), 2.99 (d, 2H, *J* = 6.8 Hz); ¹³C NMR δ 144.8, 134.9, 117.3, 114.6, 38.6, 10.2; FAB MS *m/z* 208 (M⁺+1, 5.4); FAB HRMS calcd for C₆H₁₀I 208.9827, found 208.9838.

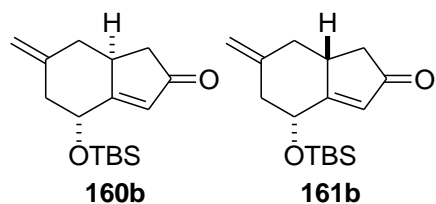


5-Methylene-1-trimethylsilyloct-7-en-1-yn-3-ol (165): To a solution of iodine (1.06 g, 4.20 mmol) and zinc powder (268 mg, 4.20 mmol) in THF (18 mL) was added a solution of **163** (700 mg, 3.36 mmol) and **164**^[63] (353 mg, 2.80 mmol) in THF (12 mL) at room temperature. After stirring for 15 min at the same temperature, zinc powder (537 mg, 8.40 mmol) was added, and the reaction mixture was further stirred for 30 min. Then, the mixture was quenched by addition of saturated aqueous Na₂S₂O₃, extracted with Et₂O. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane-AcOEt (10:1 to 5:1) to afford **165** (493 mg, 85%) as a yellow oil: IR 3595, 3419, 2171, 1664, 1641 cm⁻¹; ¹H NMR δ 5.85-5.75 (m, 1H), 5.11-5.08 (m, 1H), 5.06 (t, 1H, *J* = 1.3 Hz), 4.96-4.95 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.48 (t, 1H, *J* = 6.4 Hz), 2.85 (d, 2H, *J* = 6.4 Hz), 2.45 (d, 2H, *J* = 6.4 Hz), 1.95 (brs, 1H), 0.16 (s, 9H); ¹³C NMR δ 143.1, 135.8, 116.7, 114.5, 106.2, 89.5, 60.9, 44.0, 40.7, -0.2; DART MS *m/z* 209 (M⁺+1, 14); DART HRMS calcd for C₁₂H₂₁OSi 209.1362, found 209.1370.



3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-methyleneoct-7-en-1-yne (159b): To a solution of **165** (1.81 g, 8.71 mmol) in CH₂Cl₂ (4.4 mL) were added imidazole (889 mg, 13.1 mmol) and TBSCl (1.58 g, 10.4 mmol) at room temperature. After stirring for 11 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched by addition of water, and the mixture was extracted with AcOEt. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to afford the crude **159a** (4.30 g). To a solution of the crude **159a** (4.30 g) in MeOH (9.0 mL) was added K₂CO₃ (1.20 g, 8.71 mmol) at room temperature. After stirring for 8.5 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl, and the mixture was extracted with Et₂O. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane-AcOEt (100:0 to 50:1) to afford **159b** (2.02 g, 93% from **165**) as a colorless oil: IR 3305, 1641 cm⁻¹; ¹H NMR δ 5.85-5.75 (m, 1H), 5.09-5.06 (m, 1H), 5.04 (t, 1H, *J* = 1.3 Hz), 4.90-4.88 (m, 2H), 4.47 (td, 1H, *J* = 6.7, 2.2 Hz), 2.81 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz), 2.41 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz), 2.40 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 0.89 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); ¹³C NMR δ 143.4, 136.1, 116.4, 113.8, 85.3, 72.3, 62.0, 44.8, 41.0, 25.7, 18.2, -4.6, -5.1; DART

MS m/z 251 ($M^+ + 1$, 11); DART HRMS calcd for $C_{15}H_{27}OSi$ 251.1831, found 251.1828.



(2*R,6*S**)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylenebicyclo[4.3.0]-non-1(9)-en-8-one (160b)** and

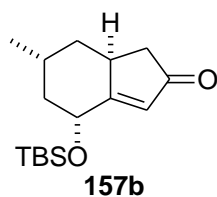
(2*R,6*R**)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylenebicyclo[4.3.0]-non-1(9)-en-8-one (161b):** To a solution of **159b** (125 mg,

0.500 mmol) in toluene (10 mL) were added $Co_2(CO)_8$ (34.1 mg, 0.100

mmol) and TMTU (13.2 mg, 0.100 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 4.5 h at 70 °C under CO (1 atm), the solvent was evaporated off, and the residue was chromatographed with hexane-AcOEt (100:0 to 5:1) to afford **160b** (109.1 mg, 78%) and **161b** (10.9 mg, 8%).

Compound **160b** was a colorless oil; IR 1704, 1654, 1629 cm^{-1} ; 1H NMR δ 5.90 (s, 1H), 4.92-4.91 (m, 1H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.79 (t, 1H, $J = 2.7$ Hz), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.76 (dd, 1H, $J = 12.4, 6.2$ Hz), 2.60 (dd, 1H, $J = 18.9, 6.2$ Hz), 2.52-2.49 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.02 (d, 1H, $J = 18.9$ Hz), 1.83-1.78 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 209.1, 182.3, 141.2, 126.2, 113.0, 67.3, 43.4, 43.0, 41.9, 38.2, 25.5, 18.0, -4.8, -4.9; DART MS m/z 279 ($M^+ + 1$, 19); DART HRMS calcd for $C_{16}H_{27}O_2Si$ 279.1780, found 279.1761.

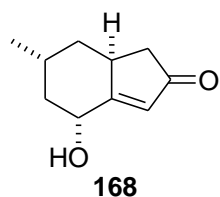
Compound **161b** was a colorless oil; IR 1701, 1653, 1626 cm^{-1} ; 1H NMR δ 6.14 (s, 1H), 4.89-4.87 (m, 2H), 4.37 (dd, 1H, $J = 10.5, 7.3$ Hz), 2.76-2.61 (m, 4H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.09 (dd, 1H, $J = 18.7, 1.8$ Hz), 1.83-1.77 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 207.6, 185.2, 142.5, 126.1, 112.5, 71.4, 44.8, 42.0, 41.9, 40.1, 25.6, 18.1, -4.8, -5.0; DART MS m/z 279 ($M^+ + 1$, 19); DART HRMS calcd for $C_{16}H_{27}O_2Si$ 279.1780, found 279.1762.



(2*R,4*R**,6*S**)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylbicyclo[4.3.0]non-1(9)-en-8-one (157b):** To a solution of **160b** (83.5 mg, 0.300 mmol) in benzene (1.5 mL) was

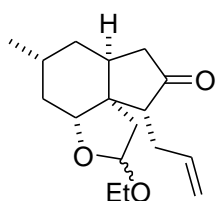
added $(Ph_3P)_3RhCl$ (14.3 mg, 1.50×10^{-2} mmol). After stirring for 3.5 h under hydrogen atmosphere at room temperature, the solvent was evaporated off, and the residue was

chromatographed with hexane-AcOEt (20:1) to afford **157b** (67.0 mg, 80%) as a colorless oil: IR 1706, 1627 cm^{-1} ; 1H NMR δ 5.84 (s, 1H), 4.74 (t, 1H, $J = 3.2$ Hz), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.61 (dd, 1H, $J = 18.7, 6.8$ Hz), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.96 (d, 1H, $J = 18.7$ Hz), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.72 (ddd, 1H, $J = 14.4, 5.0, 3.2$ Hz), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.31 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 209.5, 183.9, 126.1, 67.5, 42.2, 41.2, 39.6, 32.6, 27.1, 25.5, 20.6, 17.9, -4.8, -5.1; DART MS m/z 281 ($M^+ + 1$, 13); DART HRMS calcd for $C_{16}H_{29}O_2Si$ 281.1937, found 281.1955.



(2*R,4*R**,6*S**)-2-Hydroxy-4-methylbicyclo[4.3.0]non-1(9)-en-8-one (168):** To a solution of **157b** (362 mg, 1.29 mmol) in EtOH (13 mL) was added 10 % aqueous HCl (22 mL) at room temperature. After stirring for 1 h at the same temperature, the reaction

mixture was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO_3 , and the mixture was extracted with AcOEt . The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane- AcOEt (2:1) to afford **168** (181 mg, 85%) as a colorless oil: IR 3598, 3421, 1708, 1627 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 5.88 (s, 1H), 4.79 (t, 1H, $J = 3.7$ Hz), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.58 (dd, 2H, $J = 18.9$, 6.1 Hz), 2.08-2.04 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.96-1.95 (m, 1H), 1.94-1.92 (m, 1H), 1.78 (ddd, 1H, $J = 14.6$, 5.1, 3.7 Hz), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.30 (d, 3H, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR δ 209.8, 183.5, 127.2, 66.8, 42.2, 40.7, 38.6, 32.6, 26.8, 20.5; DART MS m/z 167 ($\text{M}^+ + 1$, 48); DART HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2$ 167.1072, found 167.1067.

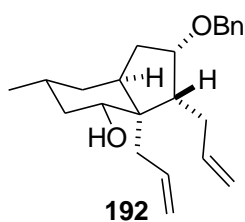


171

(1*R,5*S**,7*S**,9*R**)-3-Ethoxy-7-methyl-12-(prop-2-enyl)-4-oxatricyclo[7.3.0.0^{1,5}]-**

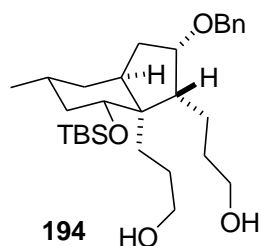
dodecan-11-one (171): To a suspension of **168** (174 mg, 1.05 mmol) and ethyl 2-bromovinyl ether (316 mg, 2.09 mmol) were added PPTS (48.8 mg, 0.210 mmol) and CSA (52.6 mg, 0.210 mmol) at room temperature. After stirring for 3 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched by addition of Et_3N and saturated

aqueous NaHCO_3 , and the mixture was extracted with Et_2O . The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with hexane- AcOEt (5:1) to afford the crude **169** (325 mg). To a solution of the crude **169** (325 mg) in benzene (5.0 mL) were added allyltributyltin (1.0 mL, 3.1 mmol) and AIBN (86.2 mg, 0.525 mmol) at room temperature. The reaction mixture was refluxed for 2.5 h, the solvent was evaporated off, and the residue was chromatographed with hexane- AcOEt (8:1) to afford **171** (249 mg, 85% from **168**, four diastereomers, 70:13:10:7) as a colorless oil: IR 1733, 1641 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 6.51-6.44 (m, 7/100 x 1H), 6.11-6.04 (m, 10/100 x 1H), 5.97-5.90 (m, 70/100 x 1H), 5.79-5.72 (m, 13/100 x 1H), 5.33-5.29 (m, 7/100 x 1H), 5.18-4.91 (m, 70/100 x 3H, 13/100 x 3H, 10/100 x 3H, 7/100 x 2H), 3.91 (t, 70/100 x 1H, $J = 4.8$ Hz), 3.86-3.72 (m, 70/100 x 1H, 13/100 x 1H, 10/100 x 1H, 7/100 x 2H), 3.68 (dd, 7/100 x 1H, $J = 9.9$, 5.8 Hz), 3.50 (dd, 13/100 x 1H, $J = 8.2$, 5.8 Hz), 3.37 (dd, 10/100 x 1H, $J = 10.9$, 5.8 Hz), 3.34-3.24 (m, 70/100 x 1H, 13/100 x 1H, 10/100 x 2H), 3.11-3.06 (m, 10/100 x 1H), 2.78-2.73 (m, 13/100 x 1H), 2.59-2.54 (m, 7/100 x 1H), 2.46-2.40 (m, 70/100 x 1H), 2.29-2.14 (m, 70/100 x 2H, 13/100 x 2H, 10/100 x 2H, 7/100 x 3H), 2.06-1.92 (m, 70/100 x 1H, 13/100 x 2H, 10/100 x 2H, 7/100 x 3H), 1.84-1.34 (m, 70/100 x 6H, 13/100 x 8H, 10/100 x 7H, 7/100 x 5H), 1.33-1.15 (m, 10/100 x 1H, 7/100 x 1H), 1.13-1.09 (m, 70/100 x 1H, 13/100 x 1H), 1.07 (t, 70/100 x 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.05-1.00 (m, 13/100 x 2H, 10/100 x 2H, 7/100 x 2H), 0.98 (d, 70/100 x 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.94-0.92 (m, 70/100 x 2H, 7/100 x 1H), 0.88 (d, 13/100 x 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.70 (d, 7/100 x 3H, $J = 5.8$ Hz), 0.68 (d, 10/100 x 3H, $J = 5.8$ Hz); ^{13}C NMR δ 216.4, 216.0, 215.3, 213.8, 139.1, 138.6, 136.9, 136.6, 116.4, 116.2, 115.4, 115.2, 104.7, 104.0, 102.9, 102.1, 81.1, 78.3, 77.2, 77.1, 63.9, 63.6, 63.5, 63.2, 63.0, 62.1, 54.4, 52.1, 51.3, 50.8, 50.0, 49.1, 44.0, 42.6, 42.2, 41.8, 41.1, 40.6, 39.6, 38.5, 38.0, 36.9, 36.8, 36.5, 36.1, 34.0, 33.7, 33.4, 33.0, 32.9, 32.3, 32.2, 32.1, 31.5, 29.4, 29.3, 25.2, 24.9, 23.7, 23.0, 22.0, 21.9, 21.2, 20.8, 15.55, 15.52, 15.45, 15.41; DART MS m/z 279 ($\text{M}^+ + 1$, 1.2); DART HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_3$ 279.1960, found 279.1945.



(1*R,2*S**,4*S**,6*R**,8*R**,9*S**)-8-Benzoyloxy-2-hydroxy-4-methyl-1,9-bis(prop-2-enyl)bicyclo[4.3.0]nonane (**192**):**

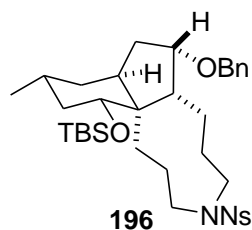
To a solution of 18-crown-6 (752 mg, 2.84 mmol) in THF (7.8 mL) was added K-Selectride (2.6 mL, 2.6 mmol, 1.0 M solution in THF) at -78 °C. After stirring for 5 h at the same temperature, a solution of **171** (575 mg, 2.06 mmol) in toluene (8.0 mL) was added to the mixture via cannula, and the reaction mixture was further stirred for 5 h at room temperature. Then, the reaction mixture was quenched by addition of 3 M aqueous NaOH and 30% aqueous H₂O₂, and the mixture was extracted with AcOEt. The extract was washed with saturated aqueous Na₂S₂O₃ and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with hexane-AcOEt (7:1 to 3:2) to afford the crude **189a** (463 mg). To a solution of the crude **189a** (319 mg) in THF (11 mL) was added NaH (227 mg, 5.69 mmol, 60% in oil) at 0 °C. After stirring for 1 h at the same temperature, BnBr (0.45 mL, 3.8 mmol) and TBAI (126 mg, 0.341 mmol) were added to the reaction mixture. The reaction mixture was refluxed for 4 h, quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl, and the mixture was extracted with AcOEt. The extract was washed with brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with hexane-AcOEt (30:1 to 3:1) to afford the crude **190** (396 mg). To a solution of the crude **190** (274 mg) in THF (4.2 mL) was added 40% aqueous AcOH (4.9 mL) at room temperature. The reaction mixture was warmed to 80 °C, and further stirred for 3.5 h. Then, the reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the mixture was extracted with AcOEt. The extract was washed with brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with hexane-AcOEt (5:1) to afford the crude **191** (202 mg). To a solution of methyltriphenylphosphonium bromide (632 mg, 1.77 mmol) in THF (6.0 mL) was added KHMDS (3.6 mL, 1.8 mmol, 0.5 M solution in toluene) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 15 min at the same temperature and then a solution of the crude **191** (202 mg) in THF (6.0 mL) was added to the reaction mixture via cannula. After stirring for 2 h at room temperature, the reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl, and the mixture was extracted with AcOEt. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane-AcOEt (15:1) to afford **192** (159 mg, 48% from **171**) as a colorless oil: IR 3608, 3446, 1635 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.34-7.33 (m, 4H), 7.27-7.24 (m, 1H), 6.07-6.00 (m, 1H), 5.92-5.86 (m, 1H), 5.09-5.06 (m, 2H), 5.01-4.95 (m, 2H), 4.54 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz), 4.34 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz), 3.93 (t, 1H, *J* = 4.1 Hz), 3.52-3.50 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.18 (dt, 1H, *J* = 9.9, 5.1 Hz), 1.77 (ddd, 1H, *J* = 12.8, 6.4, 1.3 Hz), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 3H), 1.26-1.13 (m, 2H), 0.92 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz); ¹³C NMR δ 139.3, 139.2, 137.8, 128.1, 127.0, 126.9, 116.0, 115.1, 80.2, 79.8, 70.6, 54.7, 47.4, 40.5, 40.2, 34.2, 33.3, 33.2, 31.2, 27.5, 22.2; DART MS *m/z* 341 (*M*⁺+1, 69); DART HRMS calcd for C₂₃H₃₃O₂ 341.2481, found 341.2467.



(1R*,2S*,4S*,6R*,8R*,9S*)-8-Benzyloxy-(2-*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1,9-bis-(3-hydroxypropyl)-4-methylbicyclo[4.3.0]nonane (194**):** To a solution of **192** (38.4 mg,

0.112 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) were added 2,6-lutidine (0.05 mL, 0.4 mmol) and TBSOTf (0.05 mL, 0.2 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched by addition of water, and the mixture was

extracted with Et₂O. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with hexane-AcOEt (100:0 to 50:1) to afford the crude **193** (46.6 mg). To a solution of the crude **193** (46.6 mg) in THF (1.0 mL) was added BH₃·Me₂S (0.40 mL, 0.42 mmol, 1.0 M solution in THF) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 2 h at the same temperature, NaBO₃·4H₂O (158 mg, 1.03 mmol) and 3 M aqueous NaOH (0.30 mL) were added to the reaction mixture at the same temperature. After stirring for 4 h at room temperature, the reaction mixture was extracted with AcOEt, the extract was washed with brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane-AcOEt (2:1) to afford **194** (34.9 mg, 63% for 2 steps) as colorless needles: mp 102-105 °C (AcOEt); IR 3622, 3436 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.34-7.30 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 1H), 4.57 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 4.31 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 3.94 (t, 1H, *J* = 4.1 Hz), 3.61-3.54 (m, 4H), 3.47 (dd, 1H, *J* = 11.6, 4.1 Hz), 2.34 (dt, 1H, *J* = 13.4, 5.4 Hz), 1.92 (ddd, 1H, *J* = 11.6, 5.4, 3.0 Hz), 1.78 (ddd, 1H, *J* = 13.4, 6.5, 1.0 Hz), 1.71-1.61 (m, 4H), 1.60-1.39 (m, 10H), 1.21 (q, 1H, *J* = 12.0 Hz), 1.13 (td, 1H, *J* = 13.4, 6.5 Hz), 0.89 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ¹³C NMR δ 139.1, 128.2, 127.22, 127.21, 80.2, 79.5, 70.5, 64.1, 63.3, 54.7, 47.8, 40.8, 39.6, 34.0, 33.5, 32.6, 29.1, 27.2, 25.8, 23.9, 22.3, 21.8, 17.9, -3.7, -4.7; DART MS *m/z* 491 (M⁺+1, 17); DART HRMS calcd for C₂₉H₅₁O₄Si 491.3557, found 491.3560.

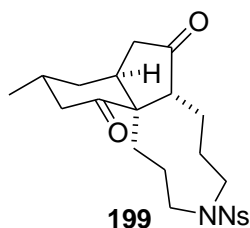


(1R*,2S*,4S*,6R*,8R*,9S*)-8-Benzyloxy-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-13-(2-nitrobenzenesulfonyl)-13-azatricyclo[7.7.0.0^{1,6}]hexadecane (196**):** To a

solution of **194** (86.2 mg, 0.176 mmol) in CH₂Cl₂ (1.8 mL) were added Et₃N (0.25 mL, 1.8 mmol) and MsCl (80 μL, 1.0 mmol) at 0 °C. After stirring for 1.5 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous

NaHCO₃, and the mixture was extracted with AcOEt. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with hexane-AcOEt (4:1) to afford the crude **195c** (104 mg). To a solution of NaOH (357 mg, 8.94 mmol), TBAI (22.0 mg, 5.96 x 10⁻² mmol) in toluene/H₂O (12 mL, 3:1) was added dropwise a solution of the crude **195c** (38.5 mg) and NsNH₂ (14.5 mg, 7.15 x 10⁻² mmol) in toluene/THF (8.1 mL, 8:1) at 100 °C within 30 min by means of a syringe pump. After stirring for 2.5 h at the same temperature, the reaction mixture was cooled to room temperature, and further stirred for 48 h. Then, the mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl, extracted with AcOEt. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane-AcOEt (10:1 to 8:1) to afford **196** (26.7 mg, 63% for 2 steps) as colorless needles: mp 146-148 °C (Et₂O); IR 1546, 1375, 1352, 1153 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.92-7.91 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.55-7.54 (m, 1H), 7.34-7.33 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 4.46, 4.38 (ABq, 2H, *J*_{AB} = 11.6 Hz), 4.27 (dt, 1H, *J* = 9.6, 6.5 Hz), 3.64 (dd, 1H, *J* = 12.0, 3.7 Hz), 3.54-3.48 (m, 2H), 2.99 (ddd, 1H, *J* = 14.4,

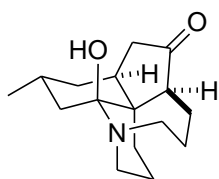
10.9, 5.1 Hz), 2.79 (dt, 1H, $J = 12.0, 3.7$ Hz), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 4H), 1.88 (dt, 1H, $J = 14.4, 9.6$ Hz), 1.76-1.43 (m, 7H), 1.38-1.36 (m, 1H), 1.25 (q, 1H, $J = 12.0$ Hz), 1.06 (td, 1H, $J = 14.4, 5.1$ Hz), 0.89 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.86 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 148.6, 138.6, 133.2, 131.5, 131.0, 130.6, 128.3, 127.4, 127.3, 123.7, 79.7, 74.0, 71.3, 52.1, 50.7, 44.8, 44.2, 41.5, 40.0, 33.9, 32.4, 30.4, 27.0, 25.9, 24.7, 24.3, 22.1, 17.9, 15.0, -4.3, -4.4; DART MS m/z 657 ($M^+ + 1$, 1.7); DART HRMS calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSi}$ 657.3393, found 657.3409.



(1*R,4*S**,6*R**,9*S**)-4-Methyl-13-(2-nitrobenzenesulfonyl)-13-azatricyclo-**

[7.7.0.0^{1,6}]hexadeca-2,8-dione (199**):** To a solution of **196** (65.6 mg, 9.98×10^{-2} mmol) in THF (4.3 mL) and EtOH (1.1 mL) was added 10% aqueous HCl (3.2 mL) at 0 °C. After the reaction mixture was warmed to 100 °C and stirred for 8 h, the reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO_3 , and extracted with

AcOEt. The extract was washed with brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with hexane-AcOEt (3:1 to 1:1 to 1:2) to afford the crude **197** (59.2 mg). To a solution of the crude **197** (59.2 mg) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) was added BBr_3 (60 μL , 0.63 mmol) at -78 °C. After stirring for 1.5 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched by addition of Et_3N , MeOH and water, and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with CH_2Cl_2 -MeOH (30:1 to 10:1) to afford the crude **198** (39.6 mg). To a solution of the crude **198** (12.1 mg) in THF/DMSO (0.50 mL, 1:1) was added IBX (40.1 mg, 0.161 mmol) at room temperature. After stirring for 3 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO_3 and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The extract was washed with brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with CH_2Cl_2 -AcOEt (30:1) to afford **199** (11.4 mg, 82% from **196**) as colorless powders: mp 239-241 °C (AcOEt); IR 1735, 1701, 1548, 1373, 1352, 1170 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 7.90 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.3$ Hz), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.3$ Hz), 3.61 (td, 1H, $J = 10.9, 5.1$ Hz), 3.50 (ddd, 1H, $J = 15.4, 5.1, 3.7$ Hz), 2.94 (ddd, 1H, $J = 15.4, 10.9, 5.1$ Hz), 2.89 (brs, 1H), 2.80 (dt, 1H, $J = 12.7, 3.7$ Hz), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 5H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.97 (ddd, 1H, $J = 19.2, 12.7, 1.3$ Hz), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.51 (ddt, 1H, $J = 15.4, 5.1, 3.7$ Hz), 1.30-1.26 (m, 1H), 1.07 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR δ 218.3, 213.6, 148.6, 133.7, 131.3, 130.9, 130.6, 124.0, 60.0, 49.9, 49.1, 46.5, 45.3, 42.2, 39.3, 30.9, 29.9, 29.4, 24.7, 22.2, 21.9, 20.7; FAB MS m/z 449 ($M^+ + 1$, 9.8); FAB HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 449.1746, found 449.1747.

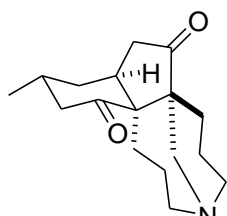


(±)-fawcettimine (12**)**

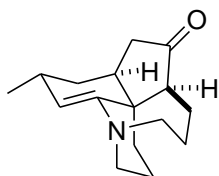
(±)-Fawcettimine (12**):** To a solution of **199** (30.7 mg, 6.84×10^{-2} mmol) in MeCN (1.7 mL) were added K_2CO_3 (37.8 mg, 0.273 mmol) and PhSH (0.20 mL, 0.19 mmol, 0.94 M in MeCN) at room temperature. After stirring for 24 h at the same temperature, the resulting suspension was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated to dryness. The residue was chromatographed with Chromatorex[®] NH

(hexane to CH_2Cl_2 to CH_2Cl_2 -MeOH (1:1)) to afford **12** (17.6 mg, 98%) as a colorless oil: IR 3329, 1728 cm^{-1} ;

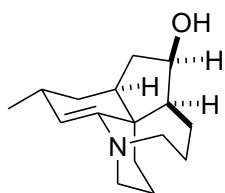
^1H NMR δ 3.49 (ddd, 1H, J = 13.8, 9.6, 4.1 Hz), 3.29 (td, 1H, J = 15.1, 4.1 Hz), 2.92 (dd, 1H, J = 15.1, 5.5 Hz), 2.76 (ddd, 1H, J = 14.6, 5.5, 4.6 Hz), 2.66 (dd, 1H, J = 17.8, 13.7 Hz), 2.28-2.05 (m, 6H), 1.97-1.85 (m, 4H), 1.64 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 1.50-1.22 (m, 6H), 0.96 (d, 3H, J = 6.4 Hz); ^{13}C NMR δ 220.3, 60.1, 53.5, 50.0, 48.2, 44.3, 43.2, 41.9, 35.7, 31.9, 29.7, 28.5, 28.1, 23.7, 22.4, 21.8; MS m/z 263 (M^+ , 47); HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ 263.1885, found 263.1887.



(±)-lycoflexine (**27**) To a solution of **199** (1.8 mg, 4.0×10^{-3} mmol) in MeCN (0.10 mL) were added K_2CO_3 (2.2 mg, 1.6×10^{-2} mmol) and PhSH (10 μL , 1.2×10^{-2} mmol, 1.2 M solution in MeCN) at room temperature. After stirring for 1 h at the same temperature, HCO_2H (3 μL , 8×10^{-2} mmol) and $(\text{CH}_2\text{O})_n$ (2.4 mg, 8.0×10^{-2} mmol) were added to the reaction mixture. Then the reaction mixture was heated at reflux, and stirred for 3 h. The reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO_3 , and extracted with CH_2Cl_2 . The extract was washed with brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane- CH_2Cl_2 (100:0 to 0:100) to afford **27** (0.6 mg, 55%) as colorless needles: mp 96-100 $^\circ\text{C}$ (AcOEt); IR 1724, 1701 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 3.20-3.12 (m, 2H), 2.97 (td, 1H, J = 13.4, 3.7 Hz), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.81 (ddd, 1H, J = 13.4, 7.9, 3.7 Hz), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.39-2.08 (m, 7H), 1.98-1.73 (m, 6H), 1.59 (ddd, 1H, J = 14.4, 12.0, 4.1 Hz), 1.38-1.35 (m, 1H), 1.03 (d, 3H, J = 6.1 Hz); ^{13}C NMR δ 218.1, 213.7, 60.5, 58.1, 56.5, 53.2, 53.1, 46.6, 40.2, 39.9, 36.0, 31.1, 29.0, 28.0, 25.6, 22.3, 19.1; DART MS m/z 276 ($\text{M}^+ + 1$, 100); DART HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ 276.1964, found 276.1965.



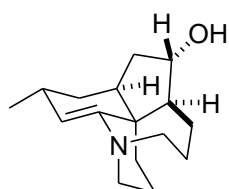
(±)-fawcettidine (**18**) To a solution of **12** (1.3 mg, 4.9×10^{-3} mmol) in AcOH (0.5 mL) were added $(\text{CO}_2\text{H})_2$ (13 mg, 0.14 mmol) and molecular sieves 4 \AA (20 mg) at room temperature. After refluxed for 6 h, the reaction mixture was quenched by addition of aqueous NH_3 , filtered through a pad of Celite, and the filtrate was extracted with CH_2Cl_2 . The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed on amino silica gel with CH_2Cl_2 -MeOH (30:1) to afford **18** (1.2 mg, quant) as a colorless oil: IR 1728, 1662 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 5.68 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 3.12-2.96 (m, 4H), 2.72 (ddd, 1H, J = 16.8, 7.5, 1.3 Hz), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 2.12-2.10 (m, 1H), 2.06 (dd, 1H, J = 16.8, 2.4 Hz), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 2H), 1.04 (d, 3H, J = 7.5 Hz); ^{13}C NMR δ 218.9, 145.9, 127.1, 60.3, 56.1, 51.9, 46.1, 44.0, 39.1, 37.2, 34.1, 31.3, 29.1, 27.6, 23.7, 20.8; DART MS m/z 246 ($\text{M}^+ + 1$, 100); DART HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}$ 246.1857, found 246.1846.



(±)-dihydrofawcettidine (**201**)

(±)-Dihydrofawcettidine (**201**): To a solution of **18** (13.4 mg, 5.47×10^{-2} mmol) in MeOH (1.0 mL) was added NaBH_4 (6.2 mg, 0.16 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. Then the reaction mixture was warmed to room temperature, and stirred for 2 h. The reaction mixture was quenched by addition of acetone, concentrated to dryness. The residue was chromatographed with CHCl_3 -MeOH (100:0 to 5:1 to 1:2) to afford **201** (10.4 mg,

77%) as colorless plates: mp 108-111 °C (hexane); IR 3612, 3411, 1654 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 5.48 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz), 4.18 (ddd, 1H, $J = 10.6, 8.2, 5.4$ Hz), 3.08-3.06 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 3H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.06 (ddd, 1H, $J = 12.7, 8.2, 2.0$ Hz), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 5H), 1.63-1.53 (m, 4H), 1.52-1.47 (m, 1H), 1.22-1.13 (m, 2H), 0.97 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz); ^{13}C NMR δ 147.4, 127.5, 72.5, 59.4, 51.7, 51.2, 46.2, 42.5, 39.5, 37.3, 32.3, 31.5, 25.9, 25.2, 24.0, 21.6; DART MS m/z 248 ($\text{M}^+ + 1$, 39); DART HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}$ 248.2014, found 248.2002.



(±)-lycoposerramine-Q
(**121**)

(±)-**Lycoposerramine-Q (121)**: To a solution of **201** (2.9 mg, 1.2×10^{-2} mmol) in THF (0.15 mL) were added PPh_3 (6.7 mg, 2.5×10^{-2} mmol), $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ (4.2 mg, 2.5×10^{-2} mmol) and DIAD (5 μL , 2×10^{-2} mmol) at 0 °C. After stirring for 30 min at the same temperature, PPh_3 (6.7 mg, 2.5×10^{-2} mmol) was added to the reaction mixture, and the mixture was further stirred for 5 min. Then, the reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO_3 , and the mixture

was extracted with AcOEt. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with AcOEt-MeOH (100:0 to 10:1) to afford the crude ester. To a solution of the crude ester in MeOH (0.30 mL) was added 3 M aqueous NaOH (0.15 mL) at 0 °C. After stirring for 20 min at room temperature, the reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl , and the mixture was extracted with AcOEt. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (20:1 to 5:1) to afford **121** (1.8 mg, 60% from **201**) as colorless powders: mp 109-112 °C (Et_2O); IR 3606, 3367, 1654 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 5.60 (brs, 1H), 3.97 (q, 1H, $J = 5.4$ Hz), 3.13-3.11 (m, 1H), 3.00-2.96 (m, 3H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 4H), 1.57 (td, 1H, $J = 12.5, 4.1$ Hz), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.35 (q, 1H, $J = 12.5$ Hz), 1.29-1.26 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz); ^{13}C NMR δ 147.0, 127.5, 79.9, 59.8, 57.7, 52.3, 47.0, 42.9, 40.6, 38.2, 33.0, 32.9, 31.3, 26.9, 24.0, 21.1; DART MS m/z 248 ($\text{M}^+ + 1$, 6.4); DART HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}$ 248.2014, found 248.1999.

参考文献

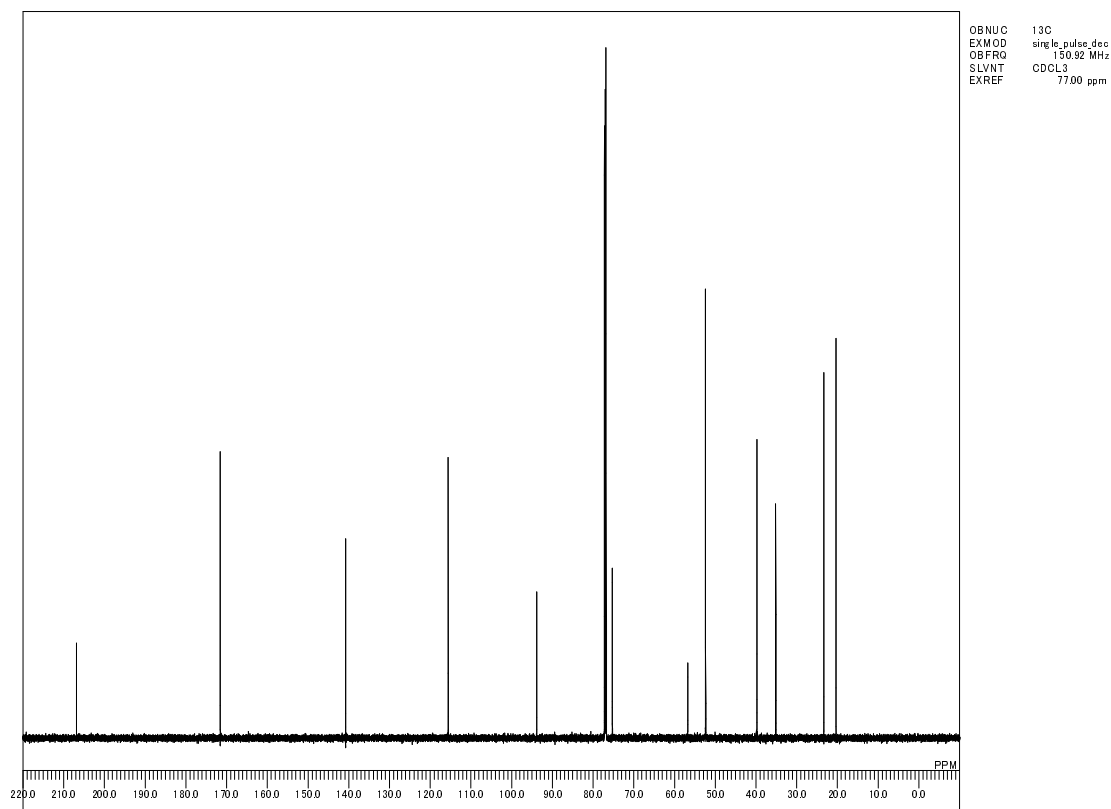
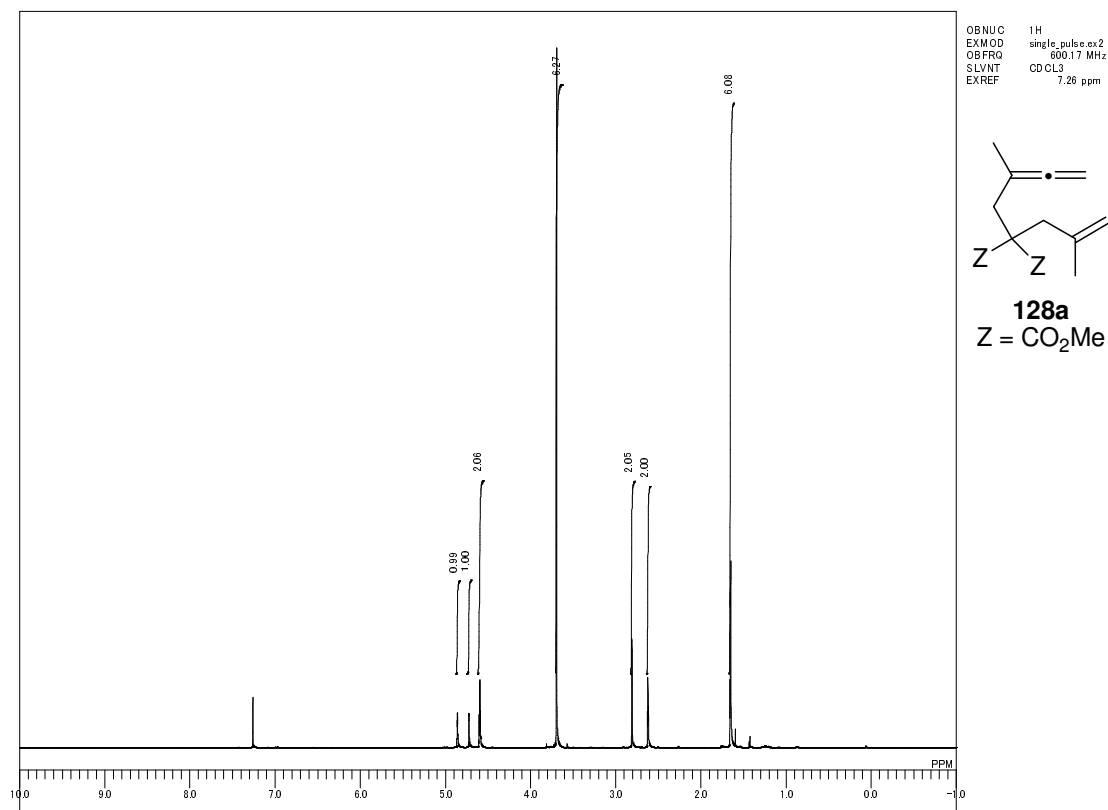
1. 朝日百科植物の世界（第12巻）シダ植物・コケ植物・地衣類・藻類・植物の形態、朝日新聞社、pp 89-92.
2. (a) Bödeker, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1881**, 208, 363-367; for reviews of *Lycopodium* alkaloids, see: (b) Ayer, W. A. *Nat. Prod. Rep.* **1991**, 8, 455-463; (c) Ma, X.; Gang, D. R. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 752-772; (d) Hirasawa, Y.; Kobayashi, J.; Morita, H. *Heterocycles* **2009**, 77, 679-729.
3. (a) Hemscheidt, T.; Spenser, I. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3020-3021; (b) Takayama, H. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2010**, 68, 457-469; (c) Kitajima, M.; Takayama, H. *Top. Curr. Chem.* **2012**, 309, 1-32.
4. (a) Liu, J.-S.; Zhu, Y.-L.; Yu, C.-M.; Zhou, Y.-Z.; Han, Y.-Y.; Wu, F.-W.; Qi, B.-F. *Can. J. Chem.* **1986**, 64, 837-839; (b) Kozikowski, A. P.; Tückmantel, W. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 641-650; (c) Wong, D. M.; Greenblatt, H. M.; Dvir, H.; Carlier, P. R.; Han, Y.-F.; Pang, Y.-P.; Silman, I.; Sussman, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 363-373.
5. (a) Hirasawa, Y.; Morita, H.; Shiro, M.; Kobayashi, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3991-3993; (b) He, J.; Chen, X.-Q.; Li, M.-M.; Zhao, Y.; Xu, G.; Cheng, X.; Peng, L.-Y.; Xie, M.-J.; Zheng, Y.-T.; Wang, Y.-P.; Zhao, Q.-S. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1397-1400.
6. (a) Burnell, R. H. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3091-3093; (b) Burnell, R. H.; Mootoo, B. S. *Can. J. Chem.* **1961**, 39, 1090-1093; (c) Burnell, R. H.; Chin, C. G.; Mootoo, B. S.; Taylor, D. R. *Can. J. Chem.* **1963**, 41, 3091-3094.
7. (a) Inubushi, Y.; Ishii, H.; Harayama, T. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 1069-1072; (b) Nishio, K.; Fujiwara, T.; Tomita, K.; Ishii, H.; Inubushi, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 861-864; (c) Inubushi, Y.; Harayama, T.; Yamaguchi, K.; Ishii, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 3418-3421.
8. (a) Katakawa, K.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Furihata, K.; Harayama, T.; Takayama, H. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 658-663; (b) Li, H.; Wang, X.; Hong, B.; Lei, X. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 800-821, and also reference 5b.
9. (a) Harayama, T.; Takatani, M.; Inubushi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 4307-4310; (b) Harayama, T.; Takatani, M.; Inubushi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 2394-2402.
10. (a) Heathcock, C. H.; Smith, K. M.; Blumenkopf, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5022-5024; (b) Heathcock, C. H.; Blumenkopf, T. A.; Smith, K. M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1548-1562.
11. Blumenkopf, T. A.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2354-2358.
12. Linghu, X.; Kennedy-Smith, J. J.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7671-7673.
13. (a) Carlone, A.; Marigo, M.; North, C.; Landa, A.; Jorgensen, K. A.; *Chem. Commun.* **2006**, 4928-4930; (b) Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 794-797.
14. Staben, S. T.; Kennedy-Smith, J. J.; Huang, D.; Corkey, B. K.; LaLonde, R. L.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5991-5994.
15. Bal, S. A.; Marfat, A.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5045-5050.

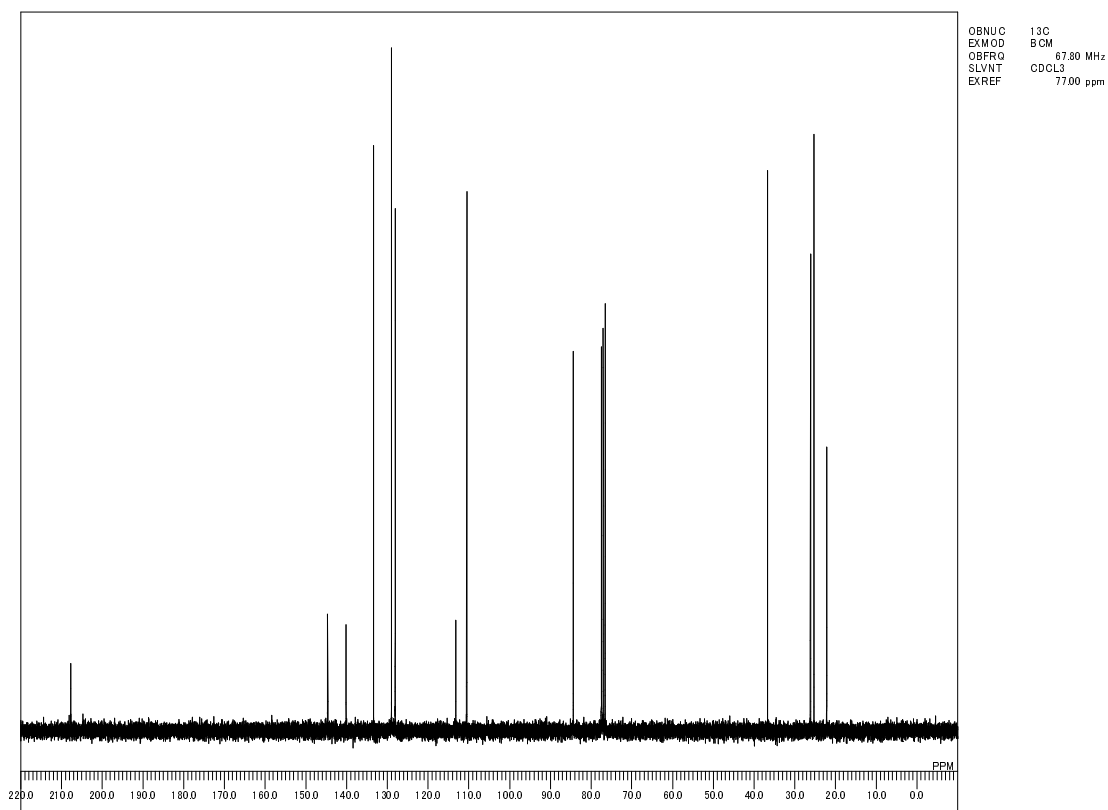
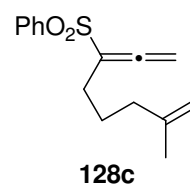
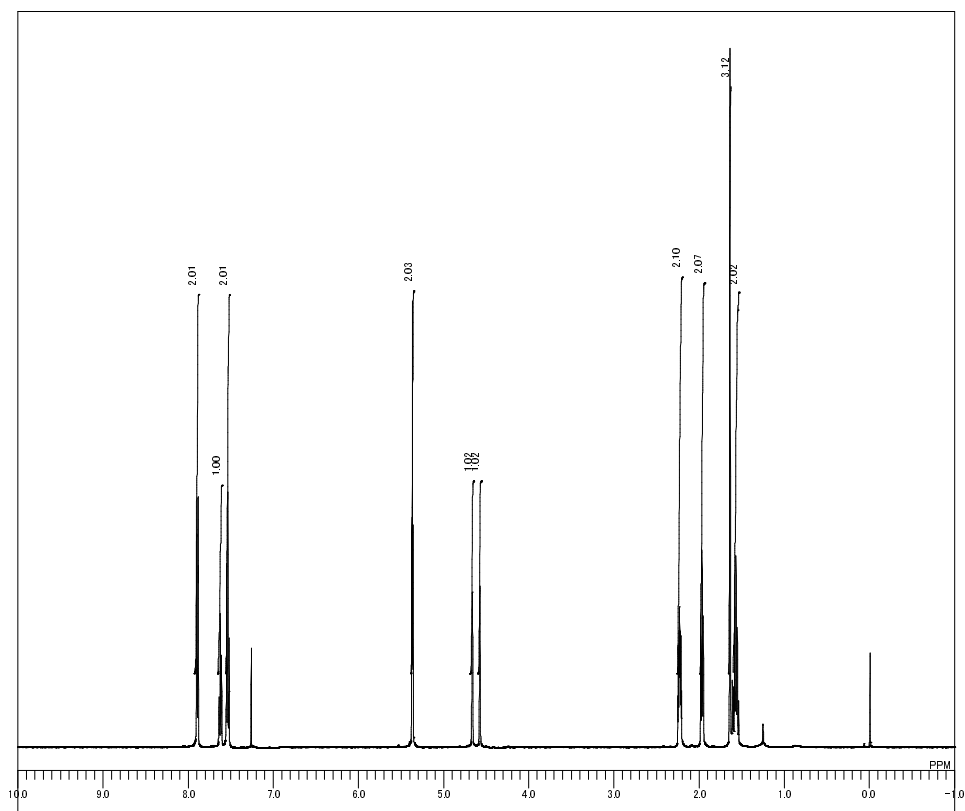
16. Yang, Y.-R.; Shen, L.; Huang, J.-Z.; Xu, T.; Wei, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3684-3690.
17. Matsuda, F. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1995**, *53*, 987-998.
18. Li, H.; Wang, X.; Lei, X.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 491-495.
19. Pan, G.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4801-4811.
20. (a) Fukuyama, T.; Jow, C.-K.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373-6374; (b) Kan, T.; Fukuyama, T. *Chem. Commun.* **2004**, 353-359.
21. Hou, S.-H.; Tu, Y.-Q.; Liu, L.; Zhang, F.-M.; Wang, S.-H.; Zhang, X.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11373-11376.
22. (a) Newhouse, T. R.; Kaib, P. S. J.; Gross, A. W.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1591-1593; (b) Bel, M. D.; Rovira, A.; Guerrero, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12188-12191.
23. Harrison, T. J.; Patrick, B. O.; Dake, G. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 367-370.
24. Kozak, J. A.; Dake, G. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4221-4223.
25. Chan, T.-L.; Fong, S.; Li, Y.; Man, T.-O.; Poon, C.-D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1771-1772.
26. Canham, S. M.; France, D. J.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7876-7877.
27. (a) Hirst, G. C.; Johnson, T. O., Jr.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2992-2993. For a review of pinacol-terminated cyclizations, see: (b) Overman, L. E.; Pennington, L. D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7143-7157; (c) Baskar, B.; Bae, H. J.; An, S. E.; Cheong, J. Y.; Rhee, Y. H.; Duschek, A.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2605-2607; (d) Menz, H.; Binder, J. T.; Crone, B.; Duschek, A.; Haug, T. T.; Kirsch, S. F.; Klahn, P.; Liébert, C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1880-1888.
28. Fügedi, P.; Garegg, P. J. *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, C9-C12.
29. Ramharter, J.; Weinstabl, H.; Mulzer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14338-14339.
30. Hosomi, A.; Hashimoto, H.; Kobayashi, H.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1979**, 245-248.
31. (a) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1973**, 977-981; (b) Schore, N. E.; Croudace, M. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5436-5438; (c) Pauson, P. L. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5855-5860.
32. (a) Kozaka, T.; Miyakoshi, N.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10147-10154; (b) Otsuka, Y.; Inagaki, F.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3420-3426.
33. Sugihara, T.; Yamada, M.; Yamaguchi, M.; Nishizawa, M. *Synlett* **1999**, 771-773.
34. (a) Mukai, C.; Kim, J. S.; Uchiyama, M.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7909-7912; (b) Mukai, C.; Kim, J. S.; Sonobe, H.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6822-6832.
35. (a) Ueno, Y.; Chino, K.; Watanabe, M.; Moriya, O.; Okawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5564-5566; (b) Ueno, Y.; Moriya, O.; Chino, K.; Watanabe, M.; Okawara, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1986**, 1351-1356; (c) Stork, G.; Mook, Jr. R.; Biller, S. A.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3741-3742; (d) Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303-304; (e) Stork, G.; Sher, P. M.; Chen, H.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6384-6385; (f) Stork, G. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 149-154; (g) Stork, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1990**, *127*, 675-680; for a review of the Ueno-Stork reaction, see: (h) Salom-Roig, X. J.; Dénès, F.; Renaud, P. *Synthesis* **2004**, 1903-1928.

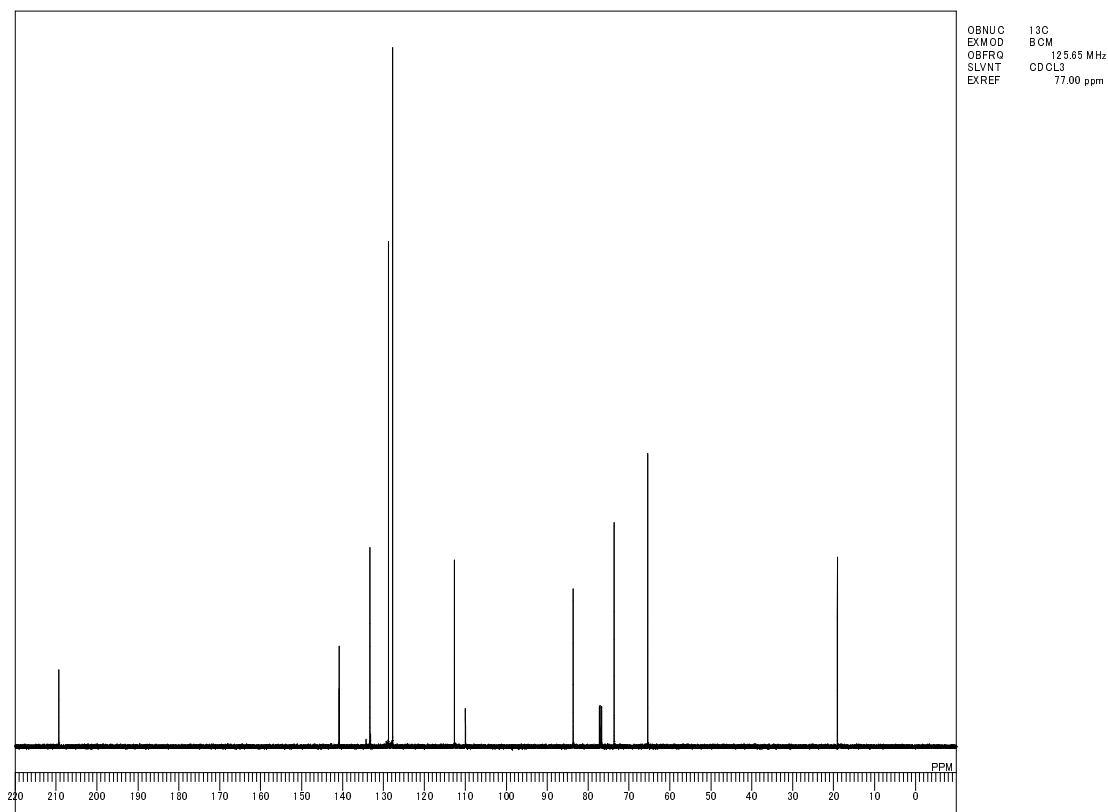
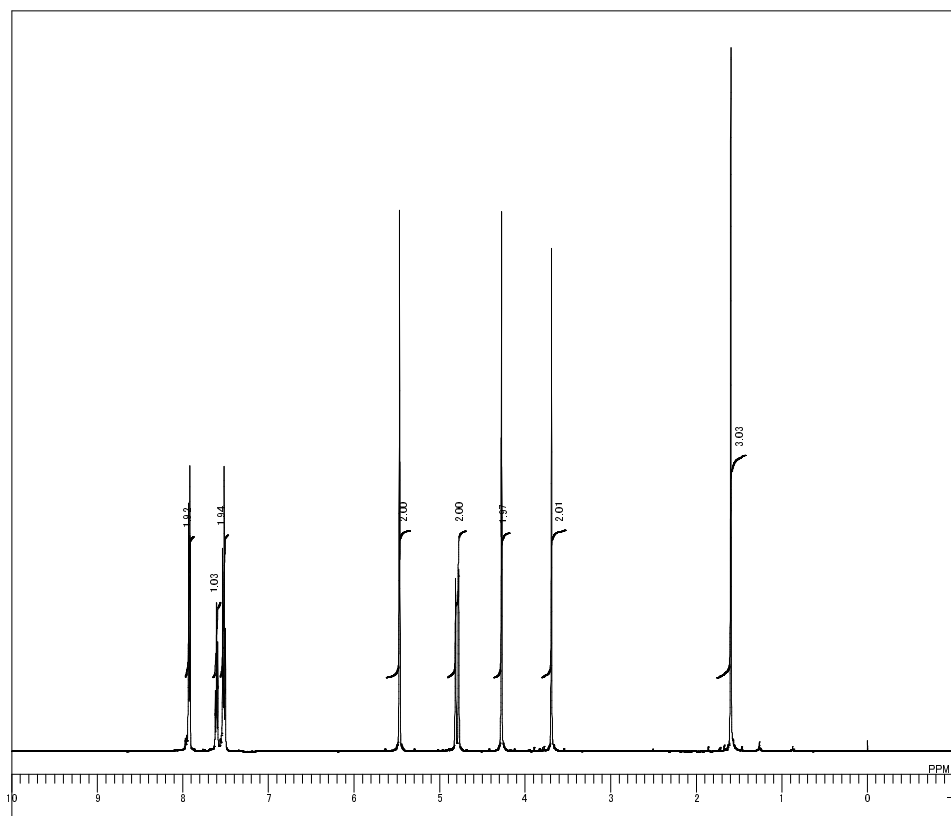
36. (a) Nakayama, A.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5554-5557; (b) Nakayama, A.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8025-8028; (c) Nakayama, A.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Synlett* **2012**, 2014-2024.
37. Inagaki, F.; Mukai, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1217-1220.
38. Hayashi, Y.; Miyakoshi, N.; Kitagaki, S.; Mukai, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2385-2388.
39. (a) Sanger, A. R. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1977**, 120-129; (b) Hirose, T.; Miyakoshi, N.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1061-1066.
40. For example, see: (a) Bolton, G. L.; Hodges, J. C.; Rubin, J. R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6611-6634; (b) Ishizaki, M.; Satoh, H.; Hoshino, O. *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 1040-1041; (c) Ishizaki, M.; Satoh, H.; Hoshino, O.; Nishitani, K.; Hara, H. *Heterocycles* **2004**, *63*, 827-844; (d) de Meijere, A.; Becker, H.; Stolle, A.; Kozhushkov, S. I.; Bes, M. T.; Salaün, J.; Noltemeyer, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2471-2482; (e) Madu, C. E.; Lovely, C. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4697-4700; (f) Arnáiz, E.; Blanco-Urgoiti, J.; Abdi, D.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2431-2437; (g) Shi, L.-L.; Shen, H.-J.; Fang, L.-C.; Huang, J.; Li, C.-C.; Yang, Z. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8806-8808; (h) Huang, J.; Fang, L.; Long, R.; Shi, L.-L.; Shen, H.-J.; Li, C.-C.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4018-4021.
41. Kitamura, T.; Sato, Y.; Mori, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 678-693.
42. Shen, K.-H.; Lush, S.-F.; Chen, T.-L.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8106-8111.
43. Padwa, A.; Lipka, H.; Watterson, S. H.; Murphree, S. S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6238-6250.
44. Horner, L.; Binder, V. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *757*, 33-68.
45. Tsuji, J.; Sugiura, T.; Minami, I. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 731-734.
46. For a recent review, see: Jung, M. E.; Piizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735-1766.
47. (a) Kobayashi, T.; Koga, Y.; Narasaka, K. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 73-87; (b) Kim, D. E.; Kim, I. S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Jeong, N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7985-7989.
48. (a) Jeong, N.; Lee, S.; Sung, B. K. *Organometallics* **1998**, *17*, 3642-3644; (b) Jeong, N.; Sung, B. K.; Choi, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6771-6772, and also reference 47b.
49. (a) Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10547-10658; (b) Watanabe, Y.; Ueno, Y.; Araki, T.; Endo, T.; Okawara, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 215-218; (c) Miyakoshi, N.; Ohgaki, Y.; Masui, K.; Mukai, C. *Heterocycles* **2007**, *74*, 185-189; (d) Aburano, D.; Inagaki, F.; Tomonaga, S.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5590-5594; (e) Inagaki, F.; Narita, S.; Hasegawa, T.; Kitagaki, S.; Mukai, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2007-2011; (f) Kawamura, T.; Inagaki, F.; Narita, S.; Takahashi, Y.; Hirata, S.; Kitagaki, S.; Mukai, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5173-5183.
50. Kim, D. D.; Lee, S. J.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5376-5386.
51. Jaganathan, S.; Okamura, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4763-4764.
52. (a) Magnus, P.; Fielding, M. R.; Wells, C.; Lynch, V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 947-950; (b) Inagaki, F.; Kinebuchi, M.; Miyakoshi, N.; Mukai, C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1800-1803; (c) Hayashi, Y.; Inagaki, F.; Mukai, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1778-1780.
53. (a) Mukai, C.; Nomura, I.; Kitagaki, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1376-1385; (b) Mukai, C.; Inagaki, F.;

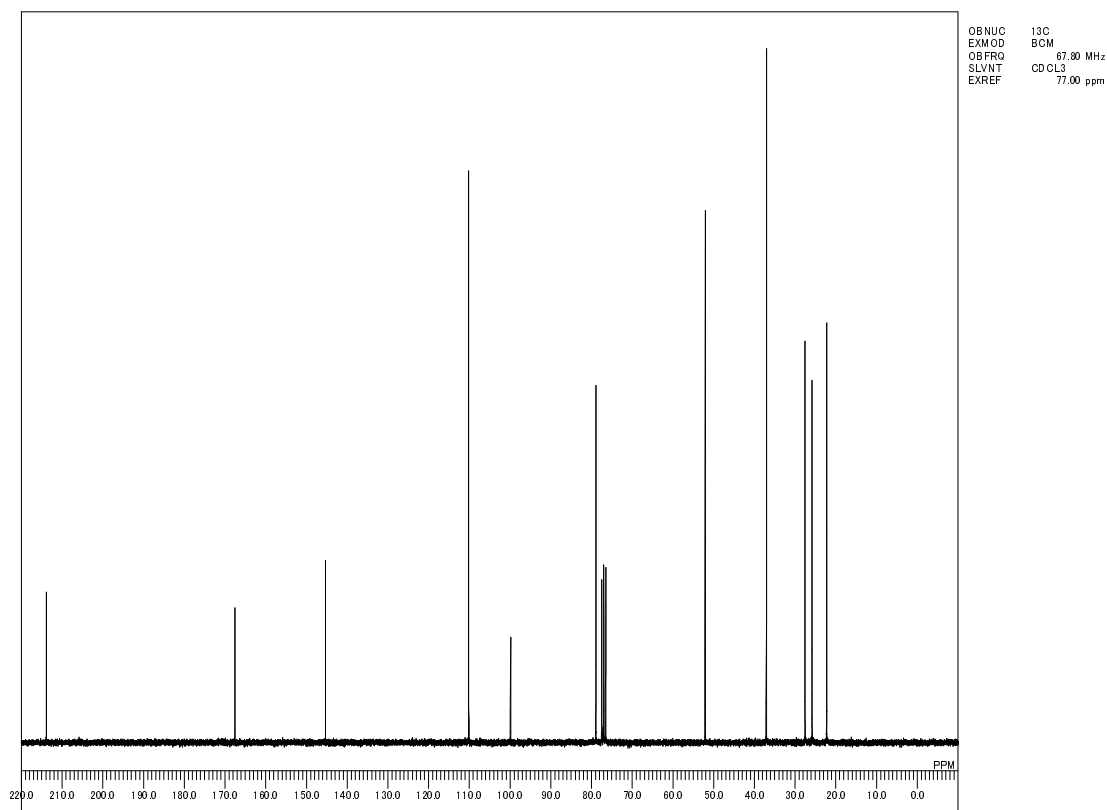
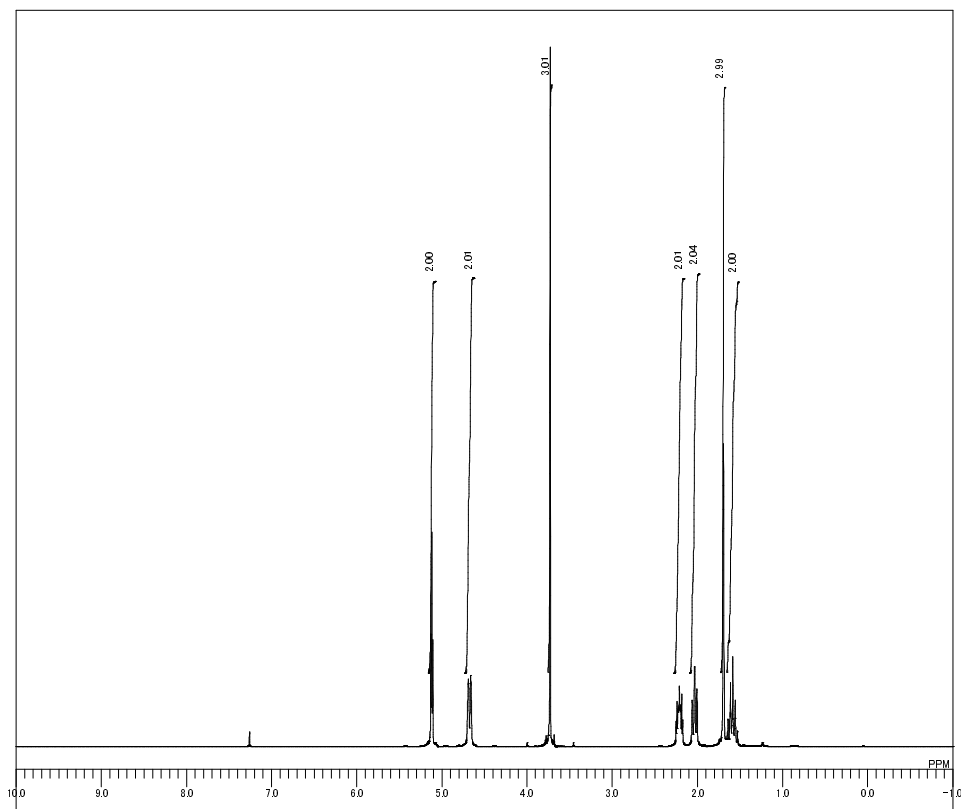
- Yoshida, T.; Kitagaki, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4117-4121.
54. Wilkinson, T. J.; Stehle, N. W.; Beak, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 155-158.
 55. Mukai, C.; Hirose, T.; Teramoto, S.; Kitagaki, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10983-10994.
 56. (a) For the racemic total synthesis of fawcettimine, see: references 9, 10 and 19; (b) for the enantioselective total synthesis of fawcettimine, see: references 12, 16, 18, 32b and 36c.
 57. For the enantioselective total synthesis of fawcettidine, see: references 18, 24 and 36c.
 58. Ayer, W. A.; Fukazawa, Y.; Singer, P. P.; Altenkirk, B. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 5045-5048.
 59. Takayama, H.; Katakawa, K.; Kitajima, M.; Yamaguchi, K.; Aimi, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8307-8311.
 60. Zeng, C.; Zheng, C.; Zhao, J.; Zhao, G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5846-5849.
 61. (a) Magnus, P.; Exon, C.; Albaugh-Robertson, P. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5861-5869; (b) Magnus, P.; Principe, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4851-4854; (c) Magnus, P.; Becker, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7495-7498.
 62. (a) Duboudin, J. G.; Jousseau, B.; Saux, A. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *168*, 1-11; (b) Naruta, Y.; Nishigaichi, Y.; Maruyama, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2011-2017.
 63. (a) Berris, B. C.; Vollhardt, K. P. C. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2911-2917; (b) Hu, M.; Li, J.; Yao, S. Q. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5529-5531.
 64. (a) Mukai, C.; Kim, J. S.; Sonobe, H.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6822-6832; (b) Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5289-5292.
 65. Tang, Y.; Deng, L.; Zhang, Y.; Dong, G.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 593-595.
 66. (a) Wakamatsu, T.; Hara, H.; Ban, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 108-112; (b) Stork, G.; Tomasz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 471-478.
 67. Kabalka, G. W.; Shoup, T. M.; Goudgaon, N. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5930-5933.
 68. Fukuyama, T.; Cheung, M.; Kan, T. *Synlett* **1999**, *8*, 1301-1303.
 69. Tolstikov, G. A.; Miftakhov, M. S.; Adler, M. E.; Komissarova, N. G.; Kuznetsov, O. M.; Vostrikov, N. *Synthesis* **1989**, 940-942.
 70. Direct ring closure of bis(iodo) derivatives, see: (a) Yang, Y.-R.; Lai, Z.-W.; Shen, L.; Huang, J.-Z.; Wu, X.-D.; Yin, J.-L.; Wei, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3430-3433. Direct ring closure of bis(mesyl) derivatives, see: (b) Mehta, G.; Reddy, M. S.; Radhakrishnan, R.; Manjula, M. V.; Viswamitra, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6219-6222.
 71. Ishii, H.; Yasui, B.; Nishino, R.; Harayama, T.; Inubushi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 1880-1888.
 72. Inubushi, Y.; Harayama, T. *Yakugaku Zasshi* **1982**, *102*, 434-439.
 73. (a) Brewster, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5475-5483; (b) Brewster, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5483-5493; (c) Brewster, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5493-5500; (d) Brewster, J. H. *Tetrahedron* **1961**, *13*, 106-122.
 74. Harayama, T.; Taga, T.; Osaki, K.; Kuriyama, K. *Heterocycles* **1984**, *22*, 1327-1330.

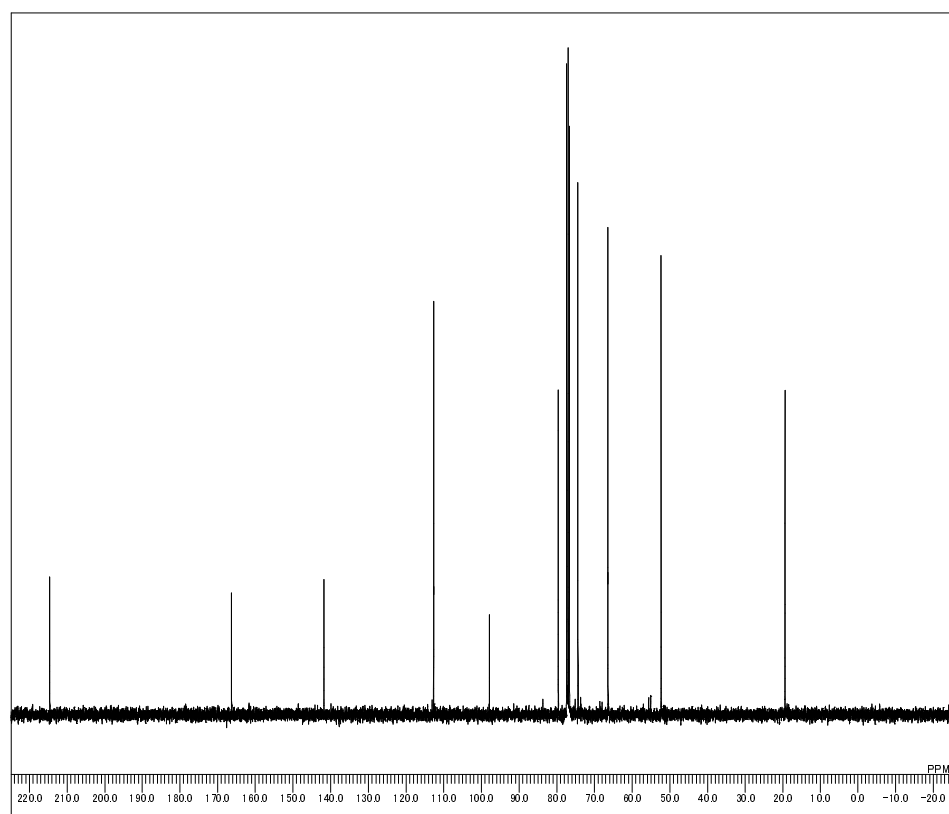
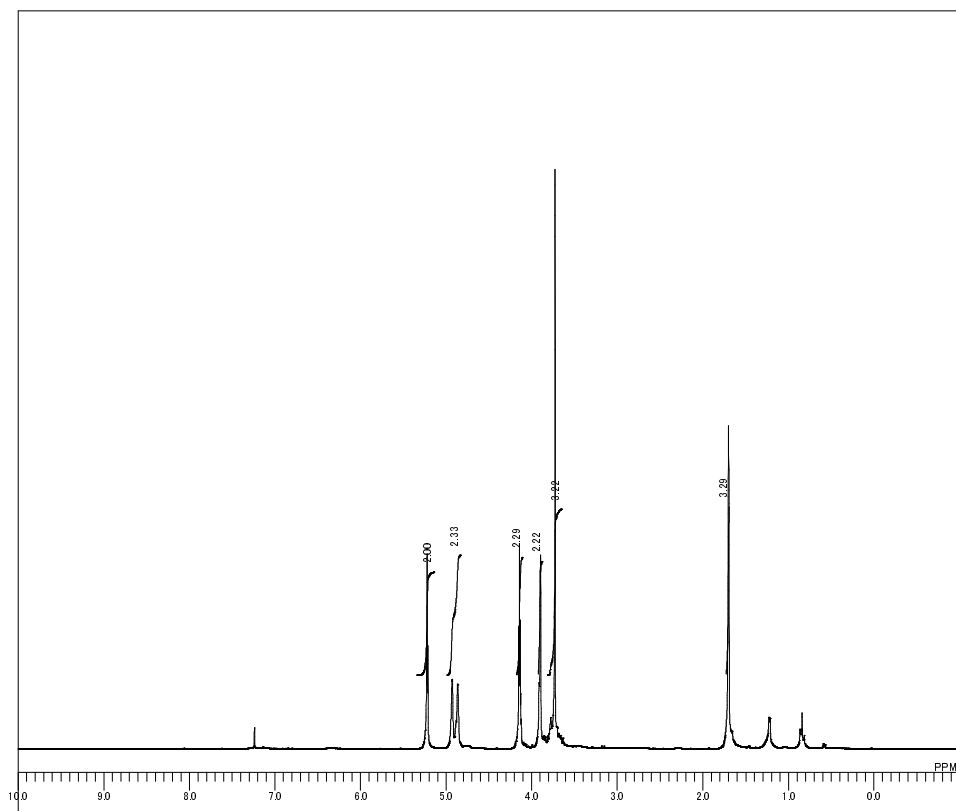
NMR スペクトル

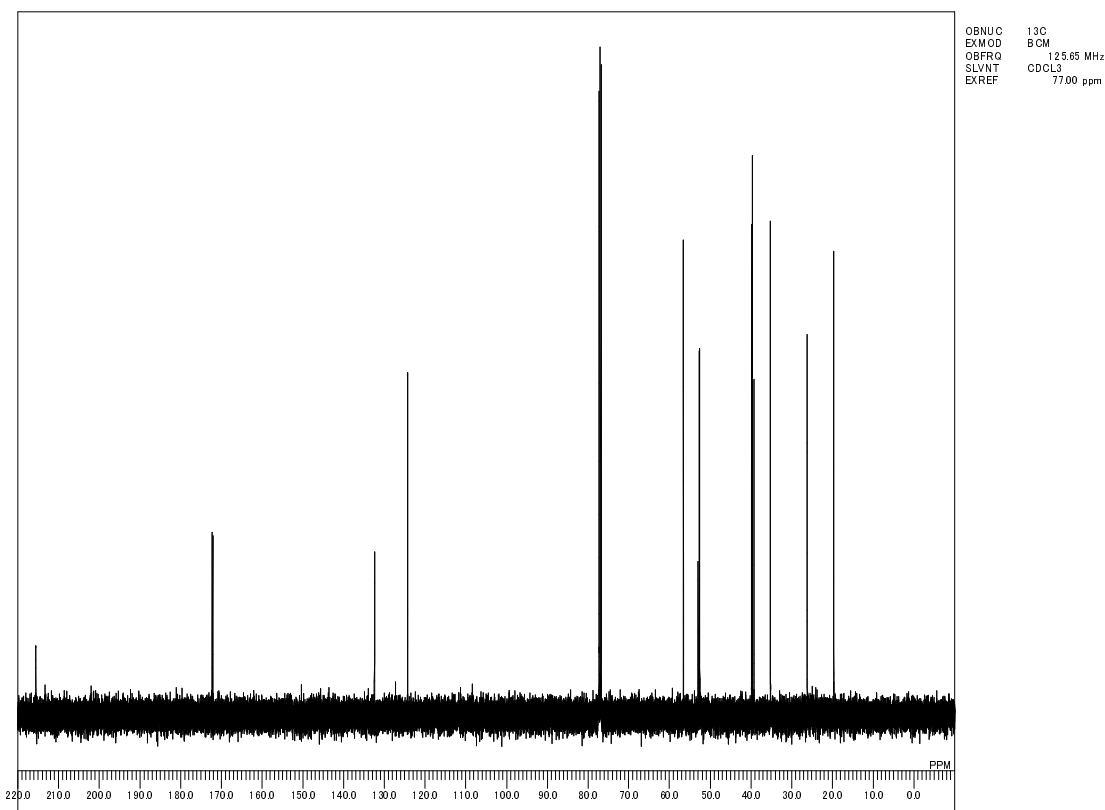
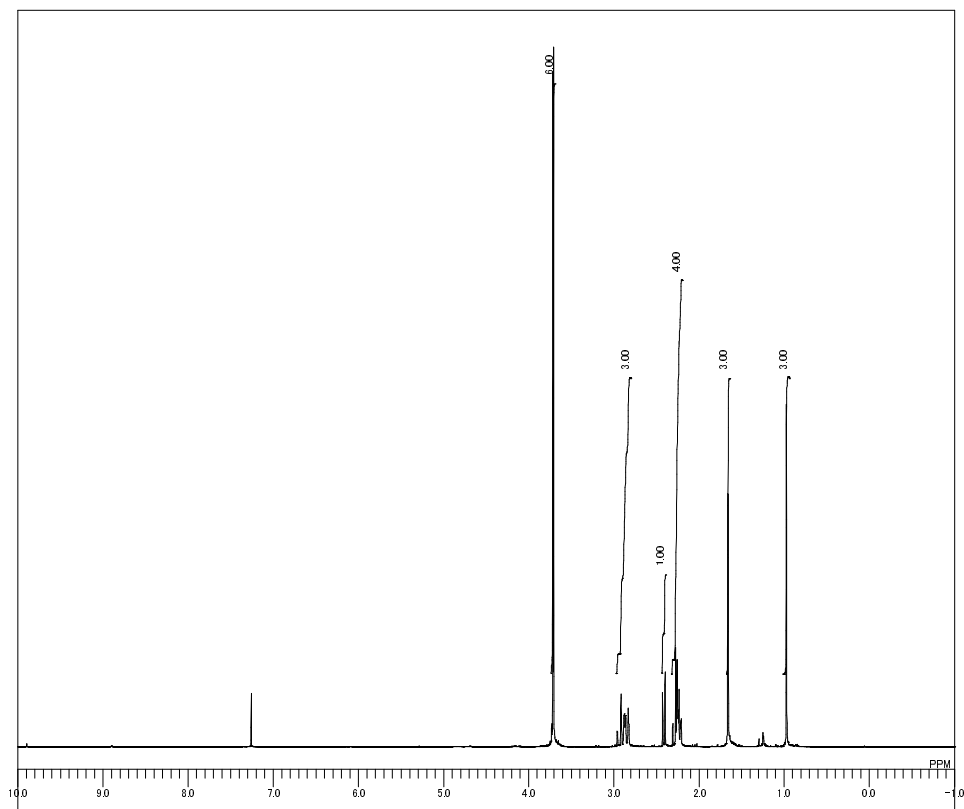


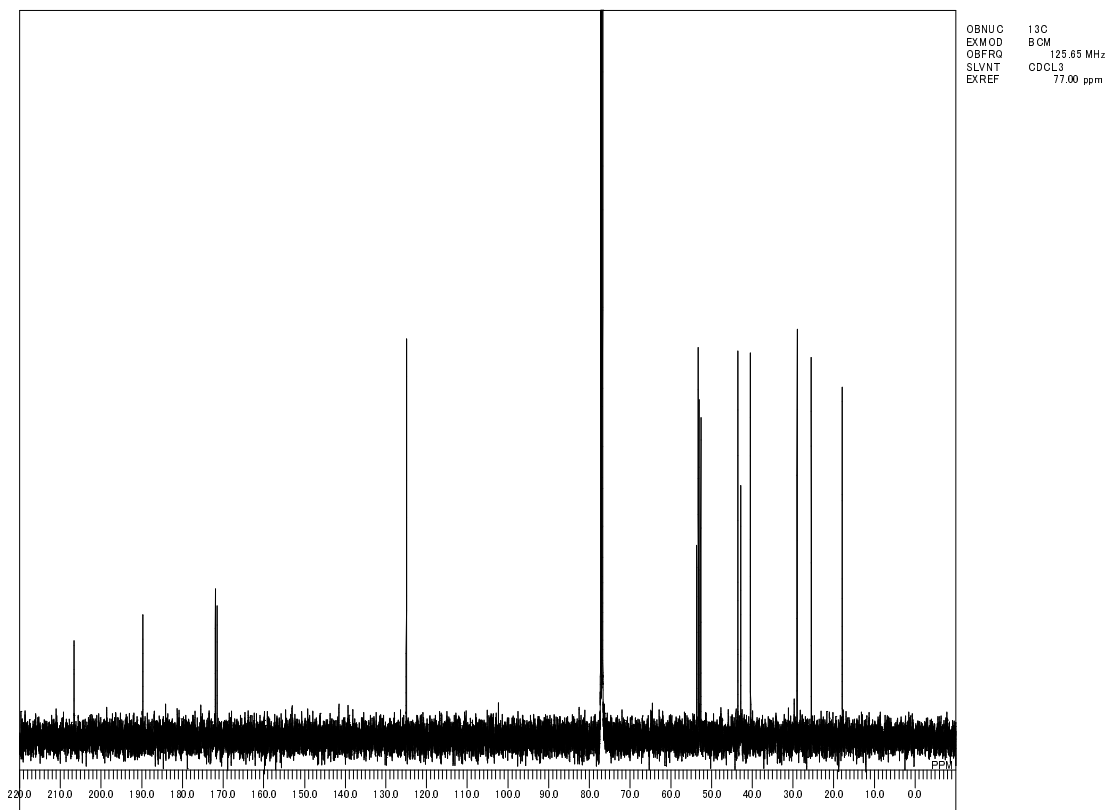
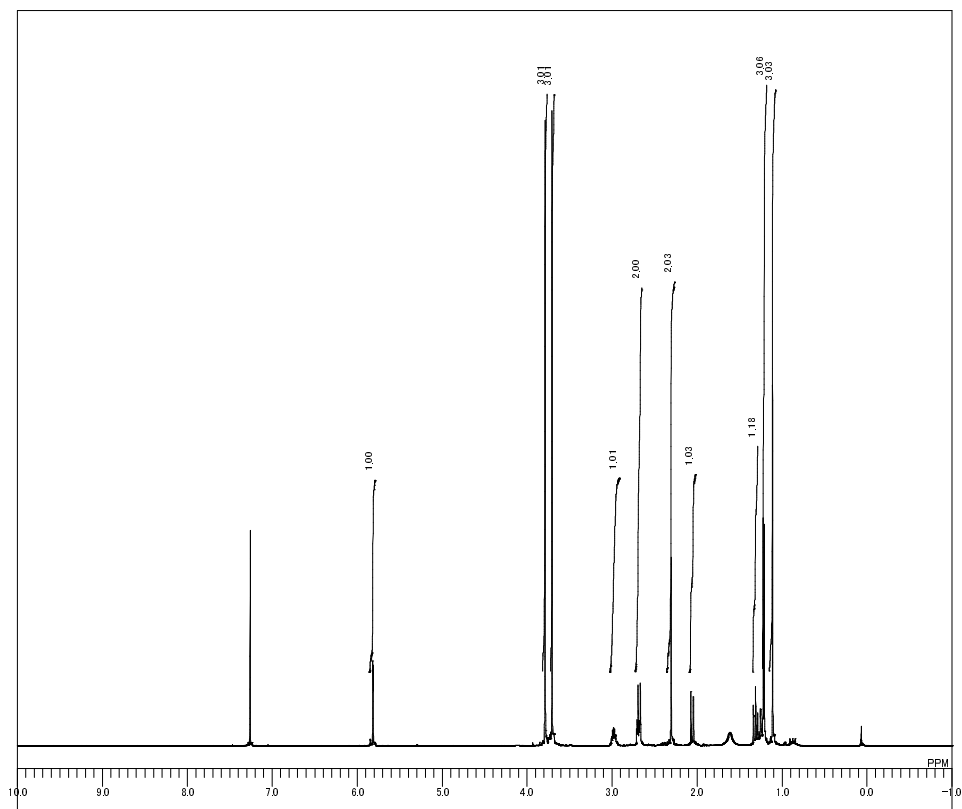


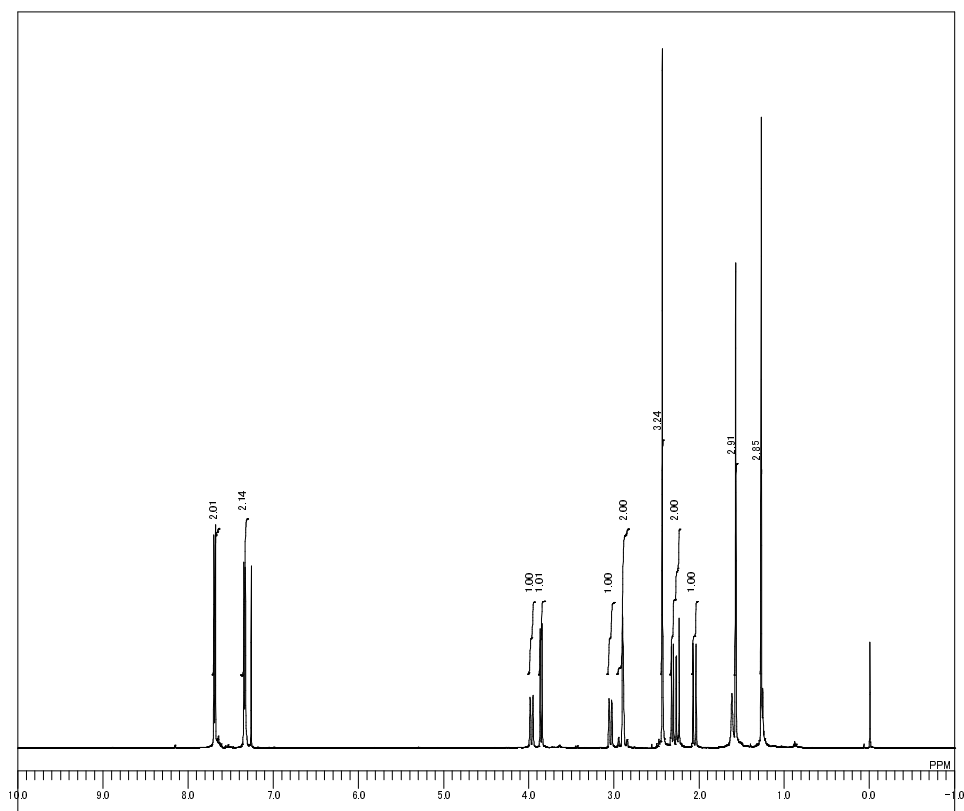




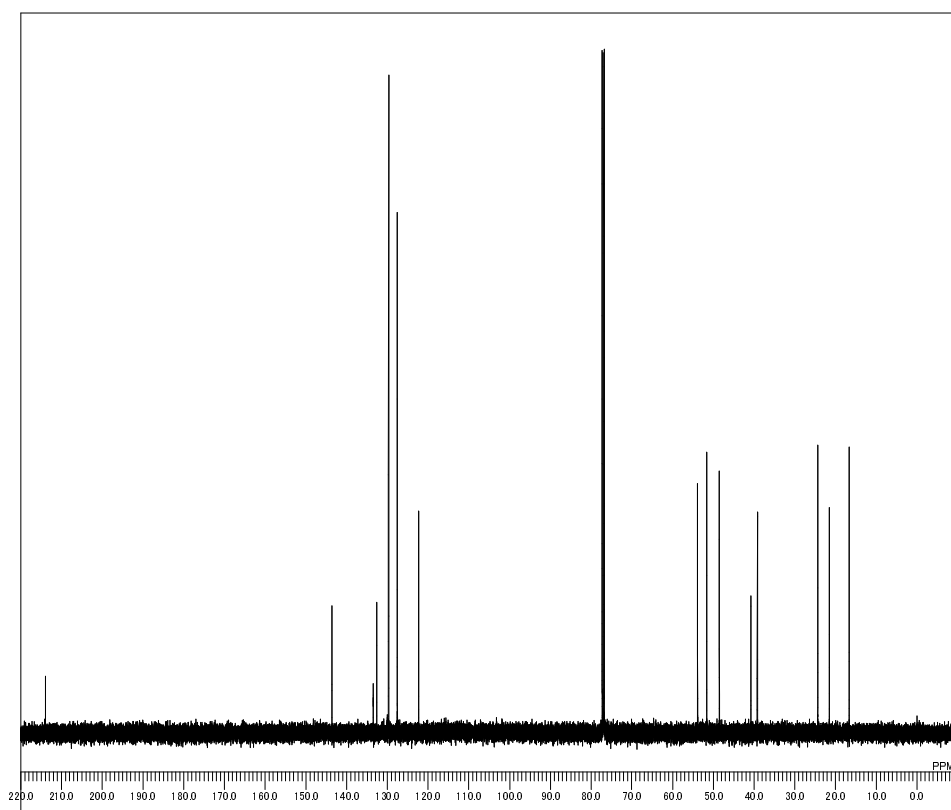
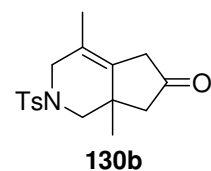




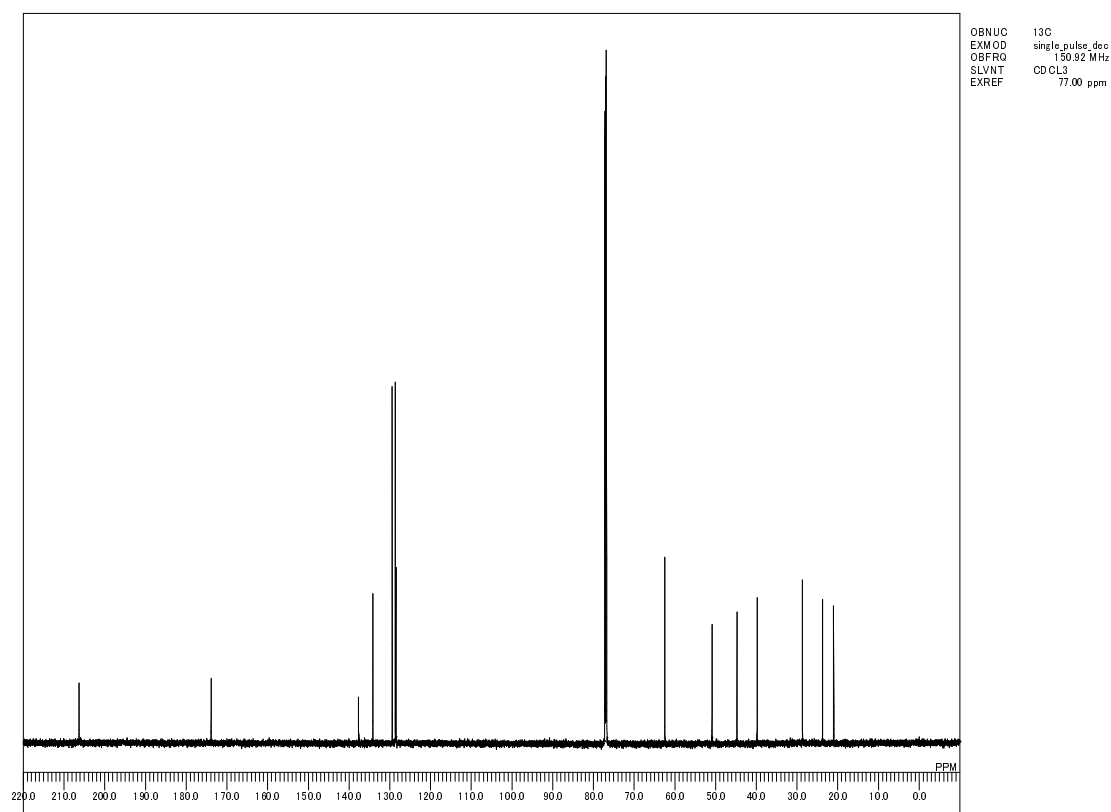
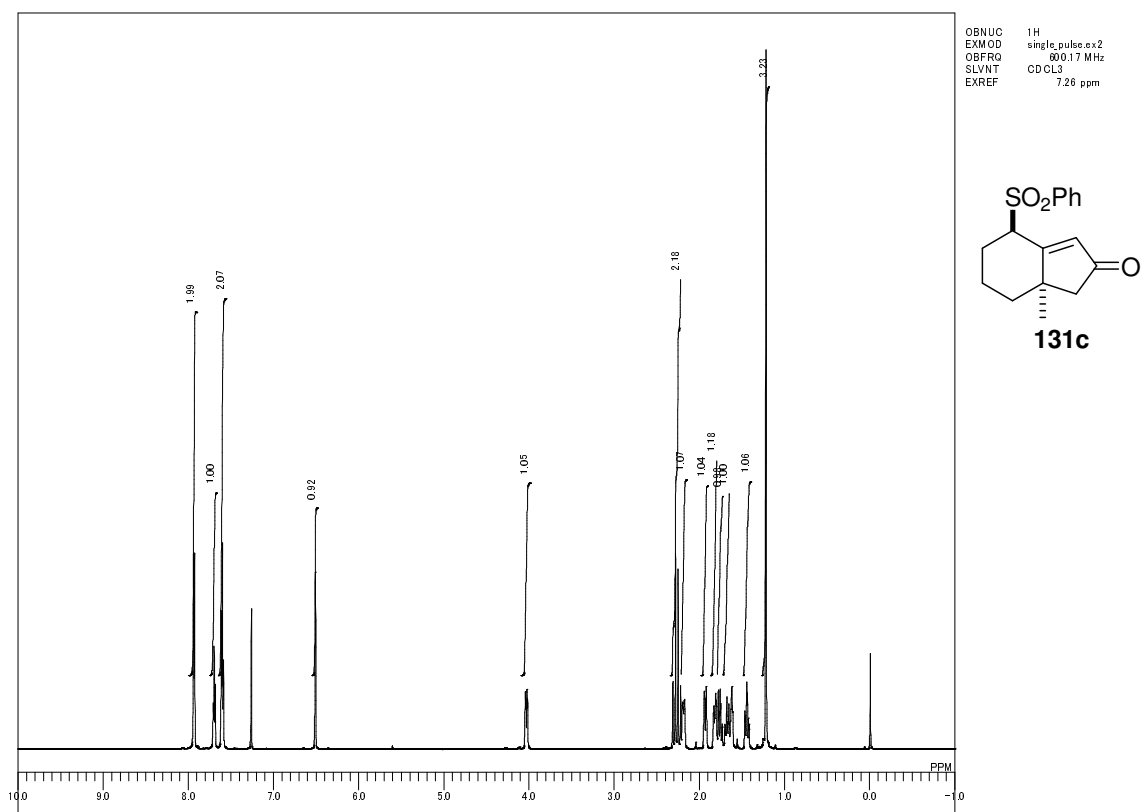


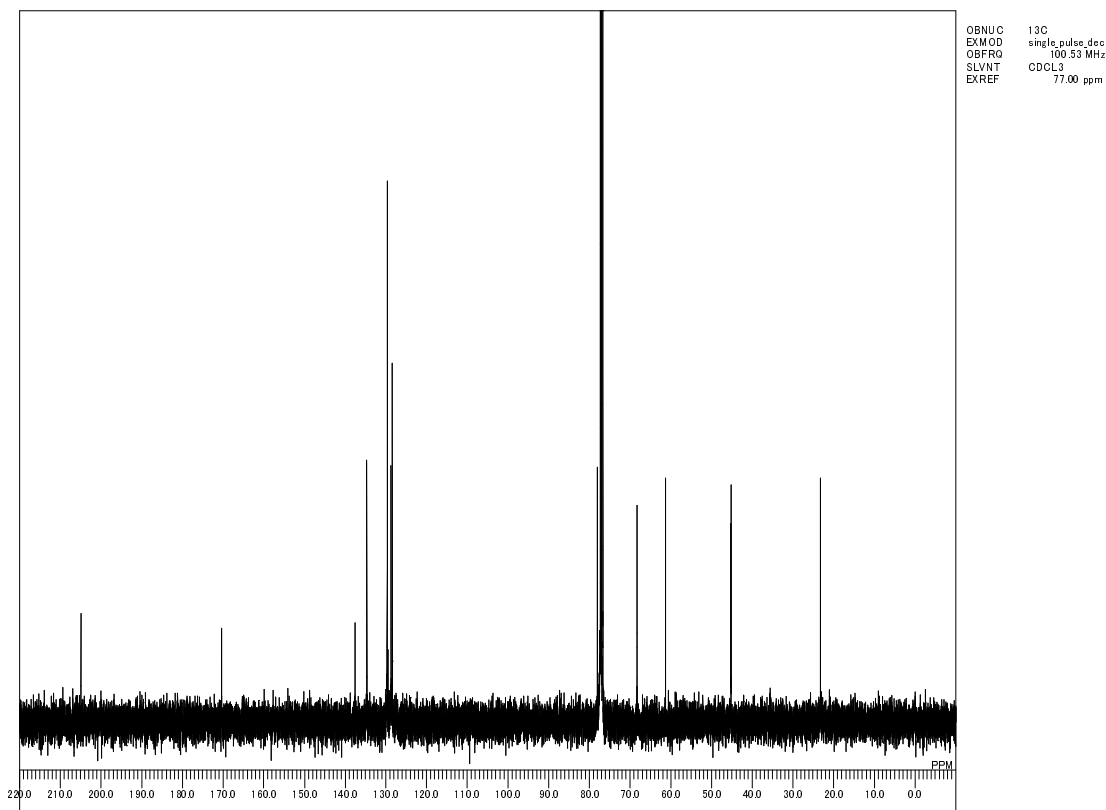
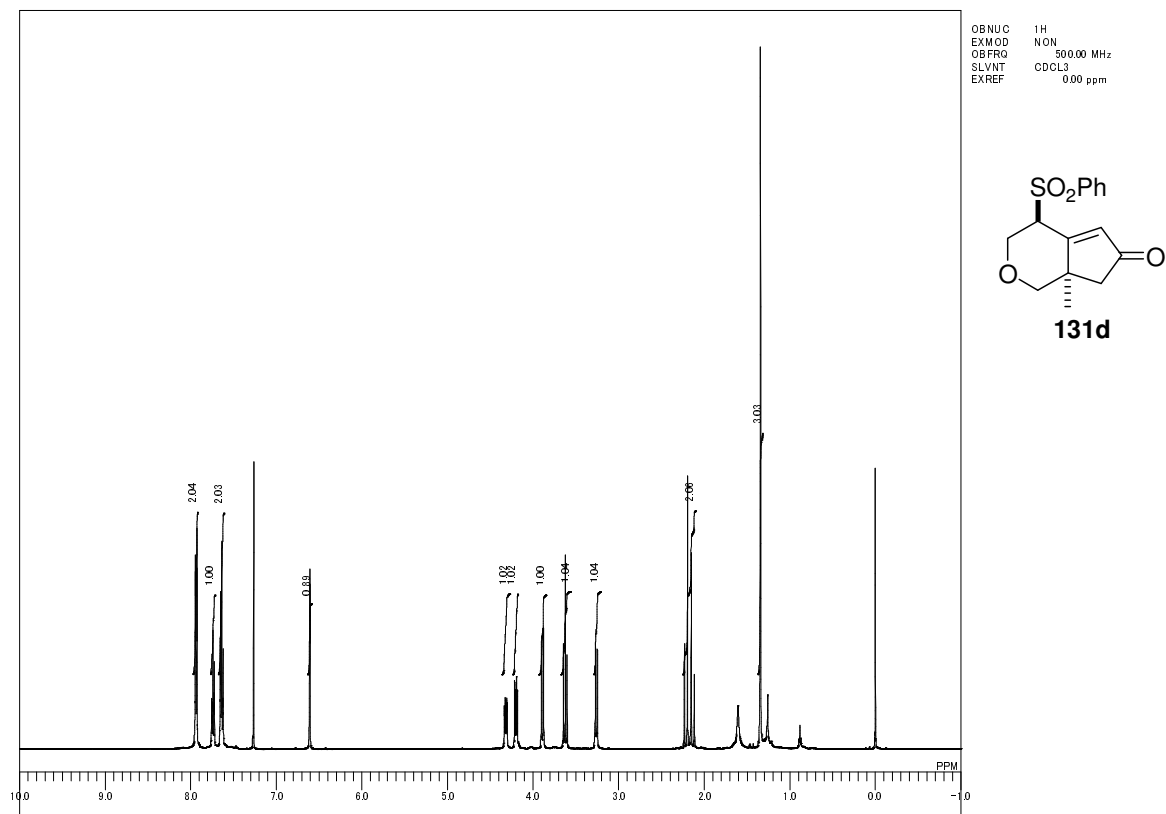


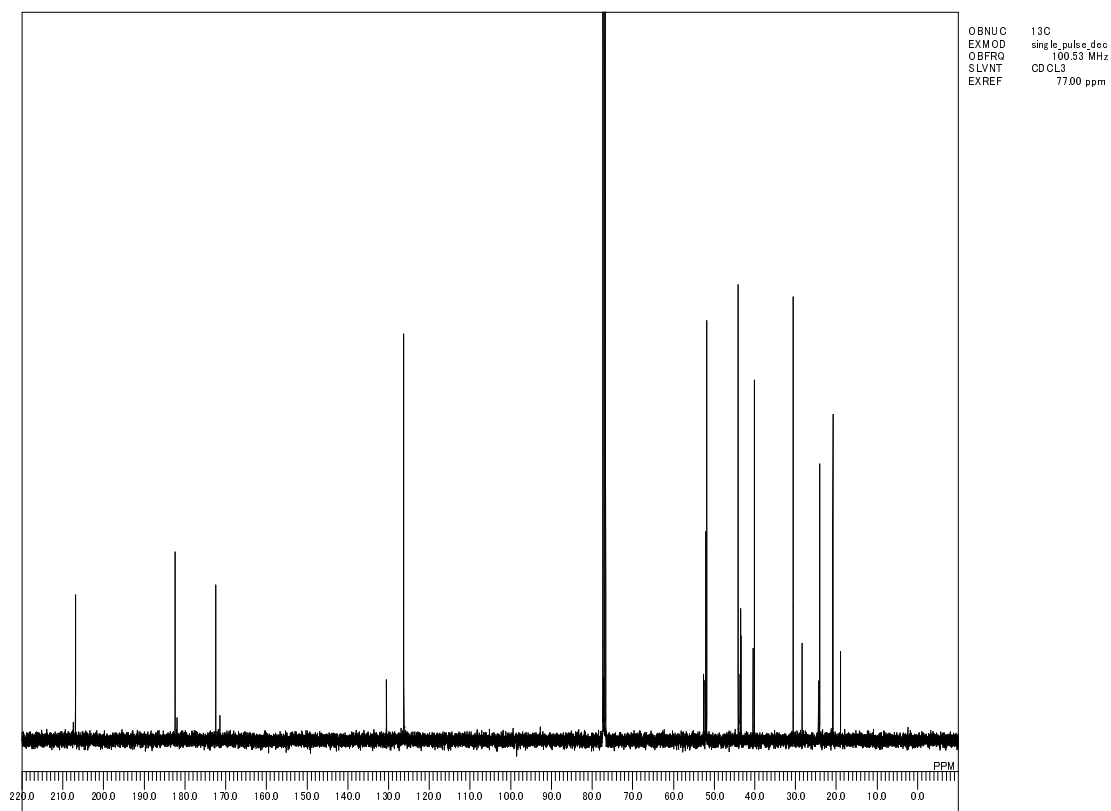
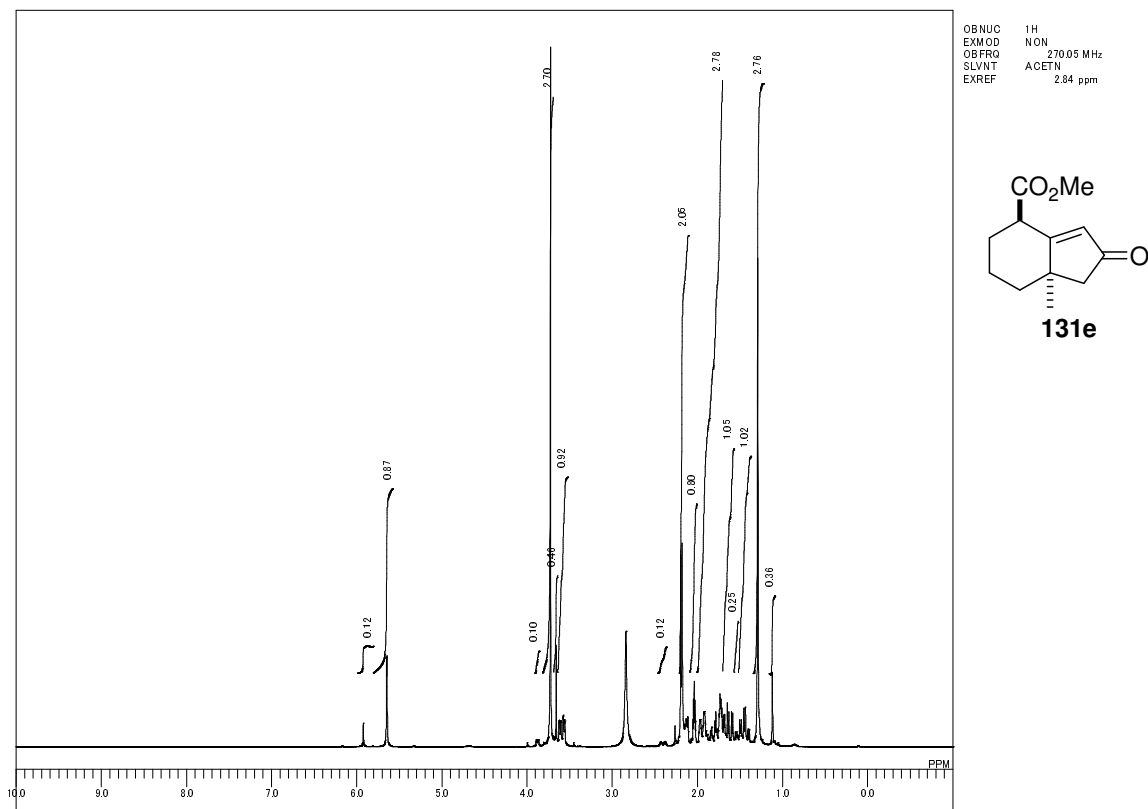
OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRO 500.00 MHz
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm

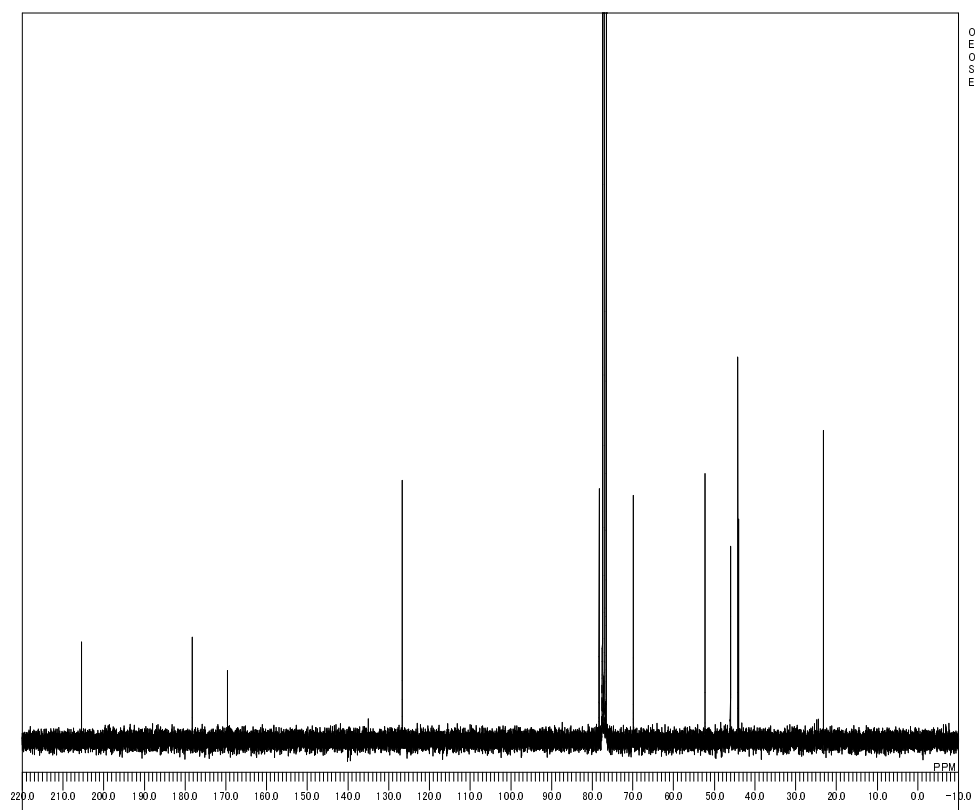
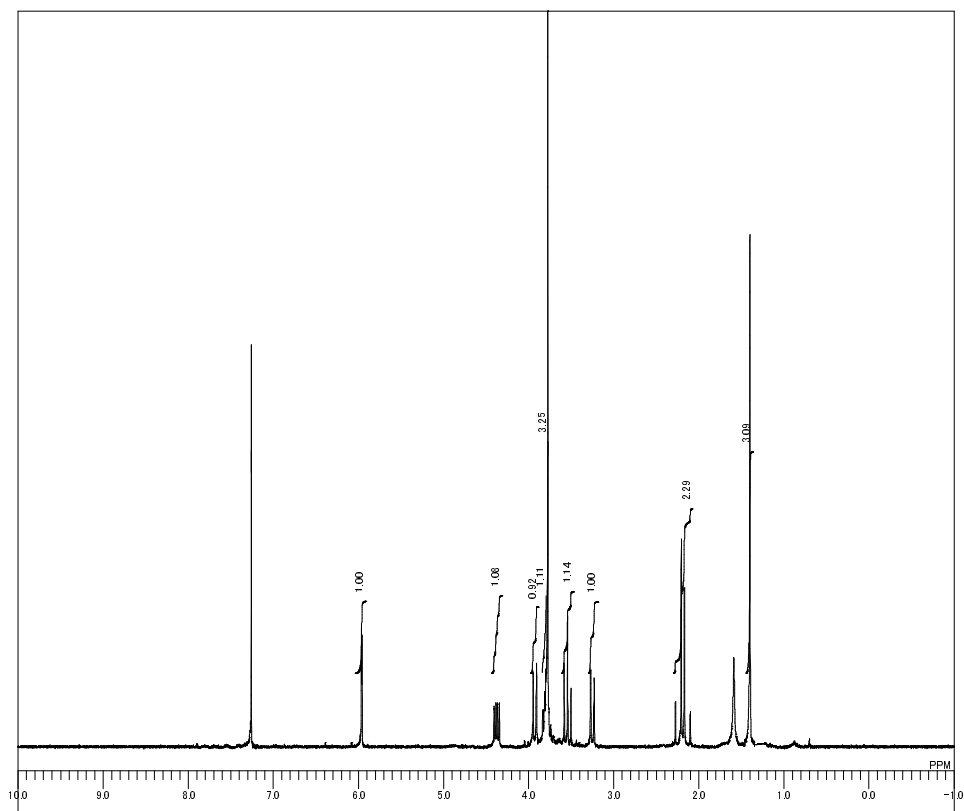


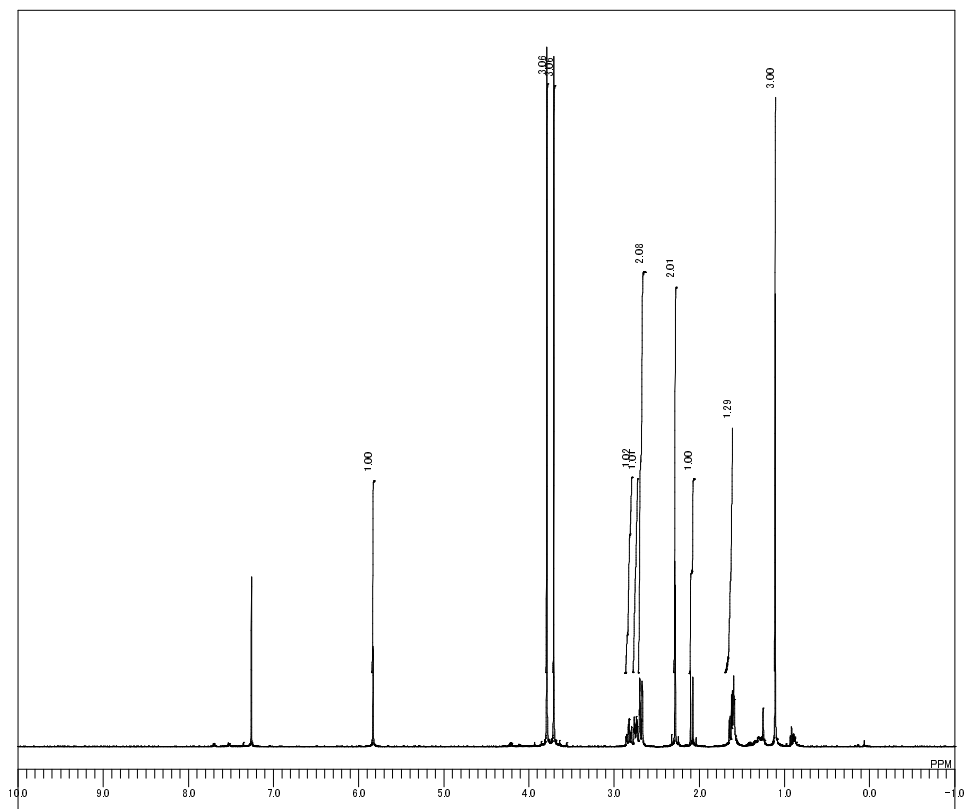
OBNUC 13C
 EXMOD BCM
 OBFRO 125.65 MHz
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm



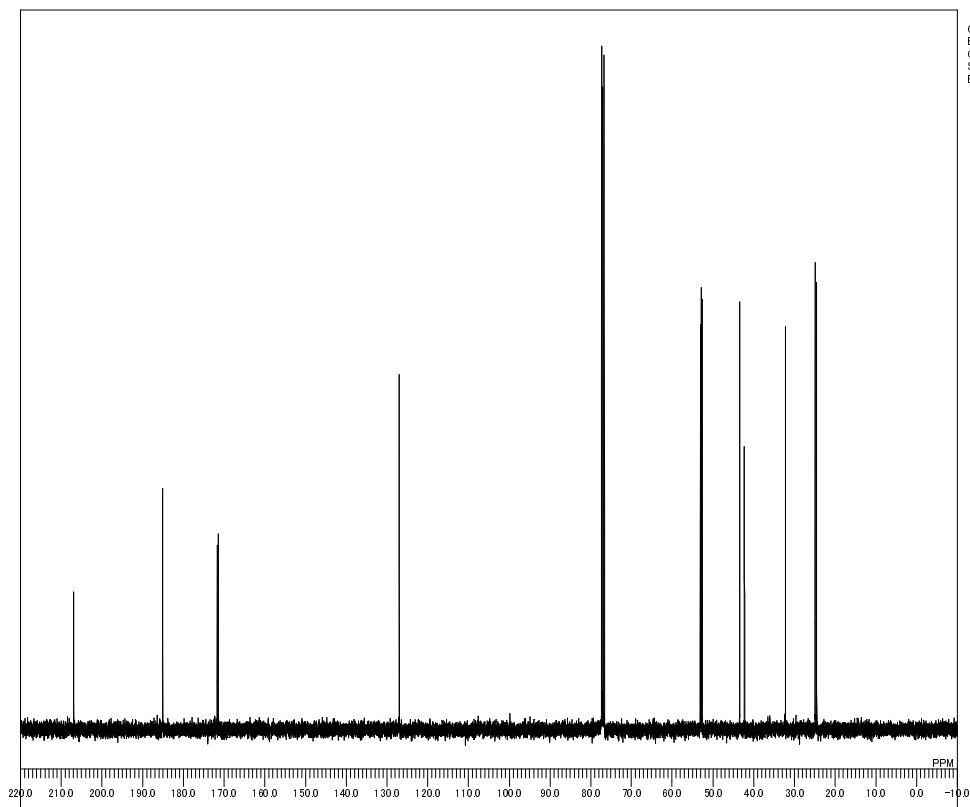
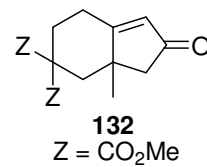




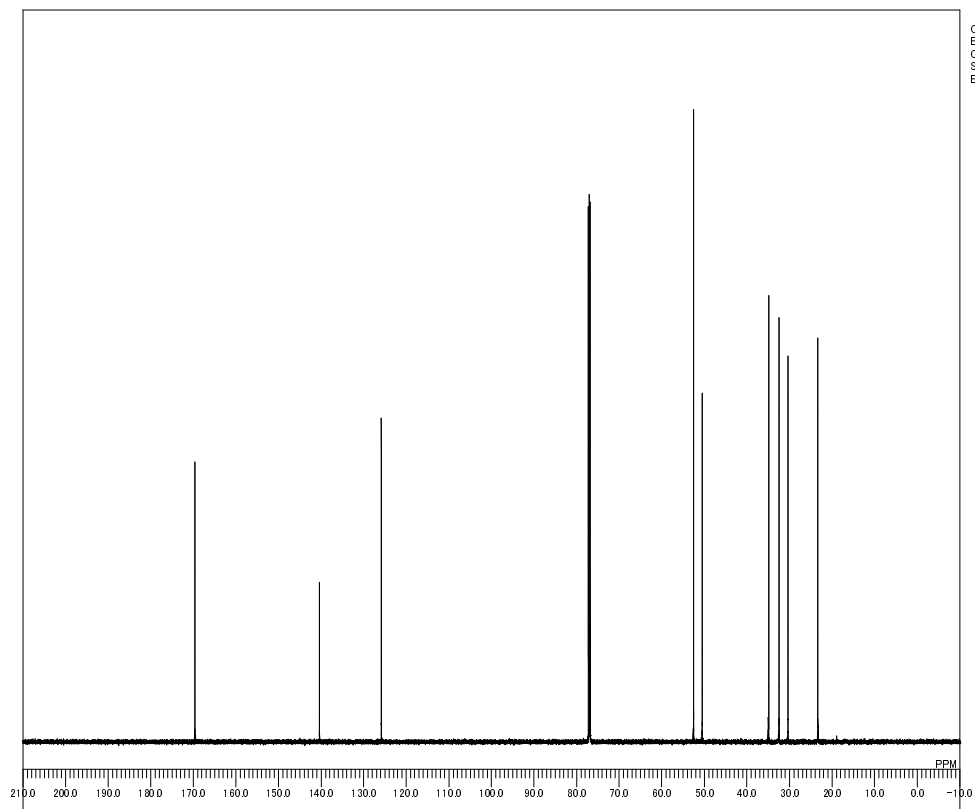
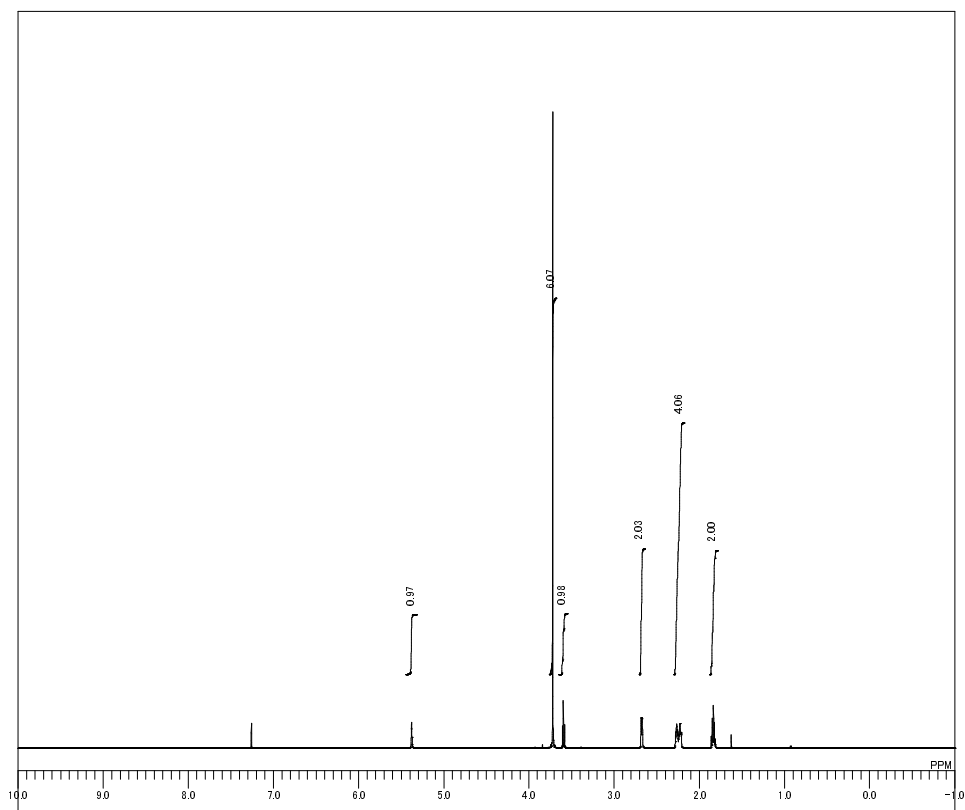


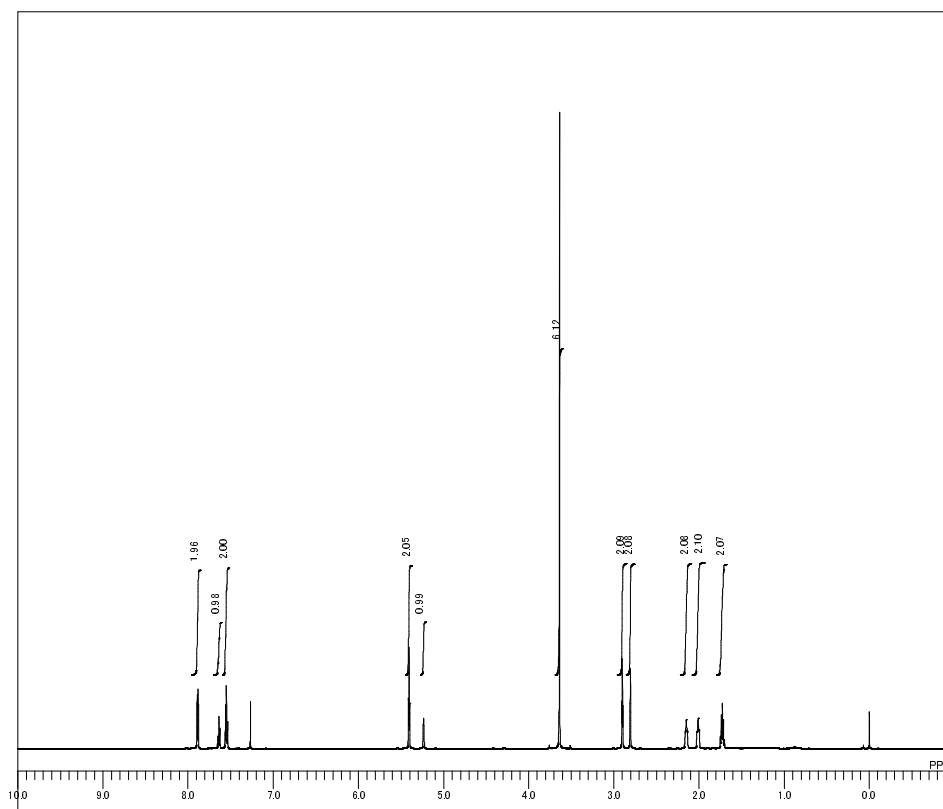


OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRO 500.00 MHz
 SLVNT CDCl₃
 EXREF 7.26 ppm

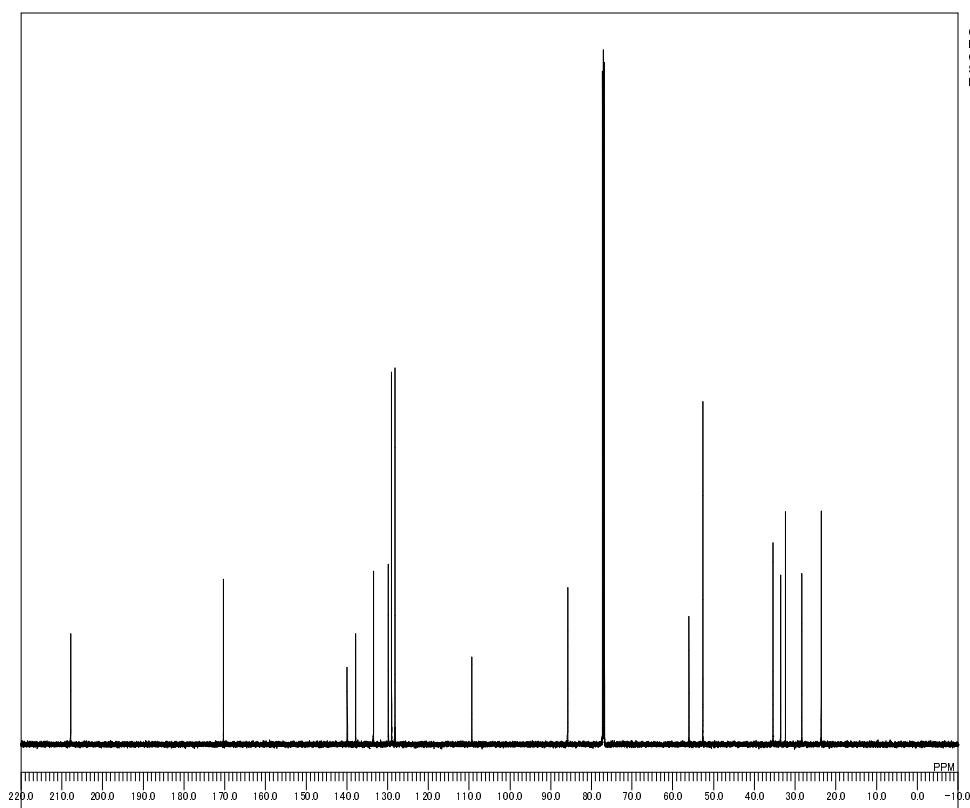
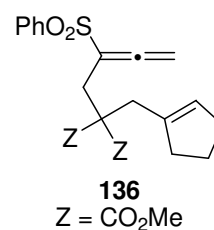


OBNUC 13C
 EXMOD single_pulse_dec
 OBFRO 100.53 MHz
 SLVNT CDCl₃
 EXREF 77.00 ppm

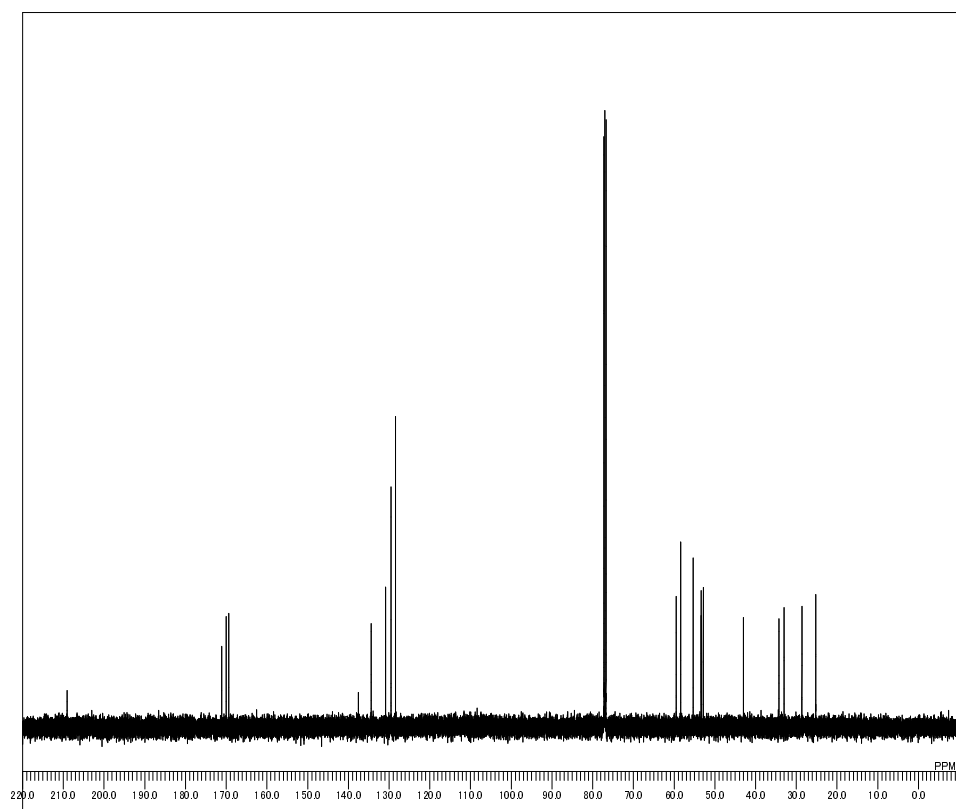
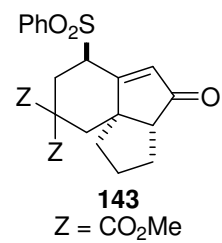
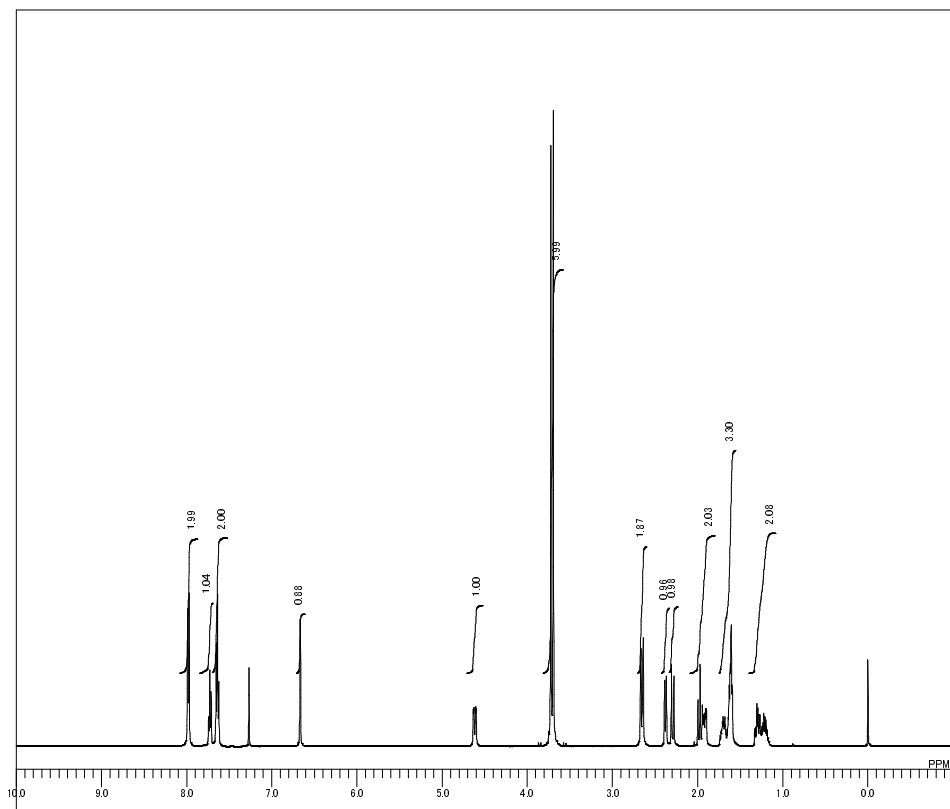


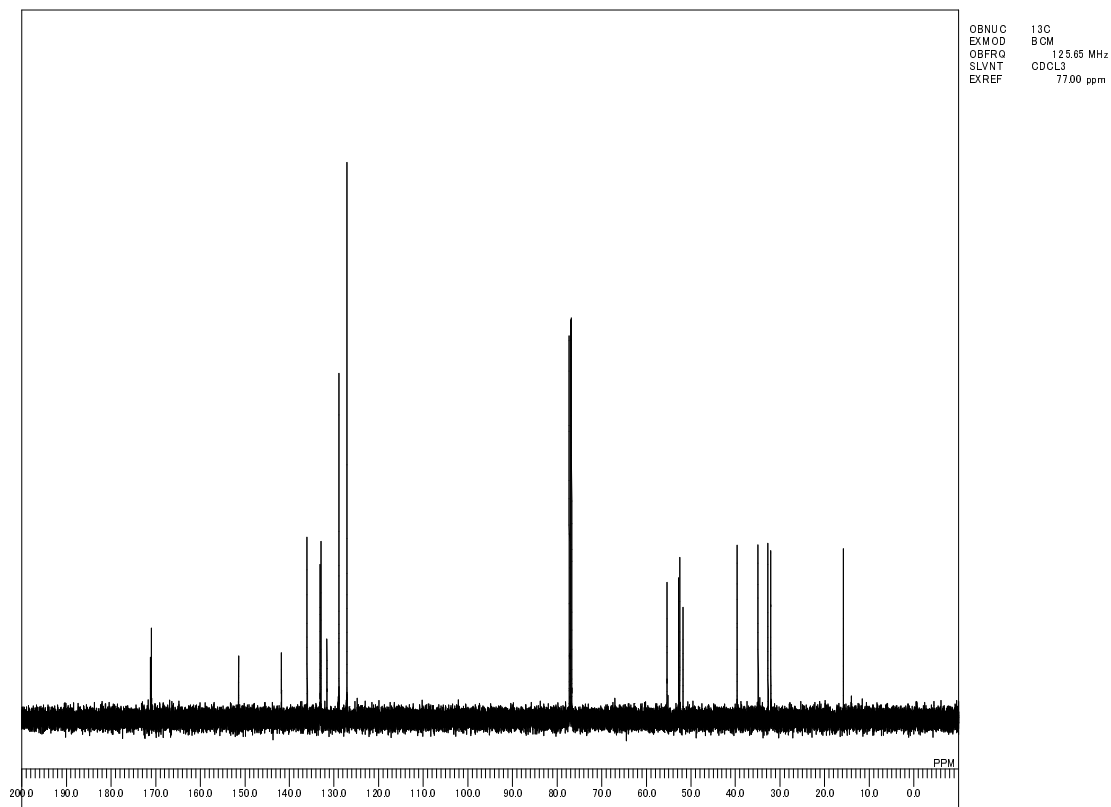
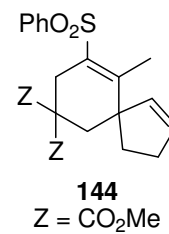
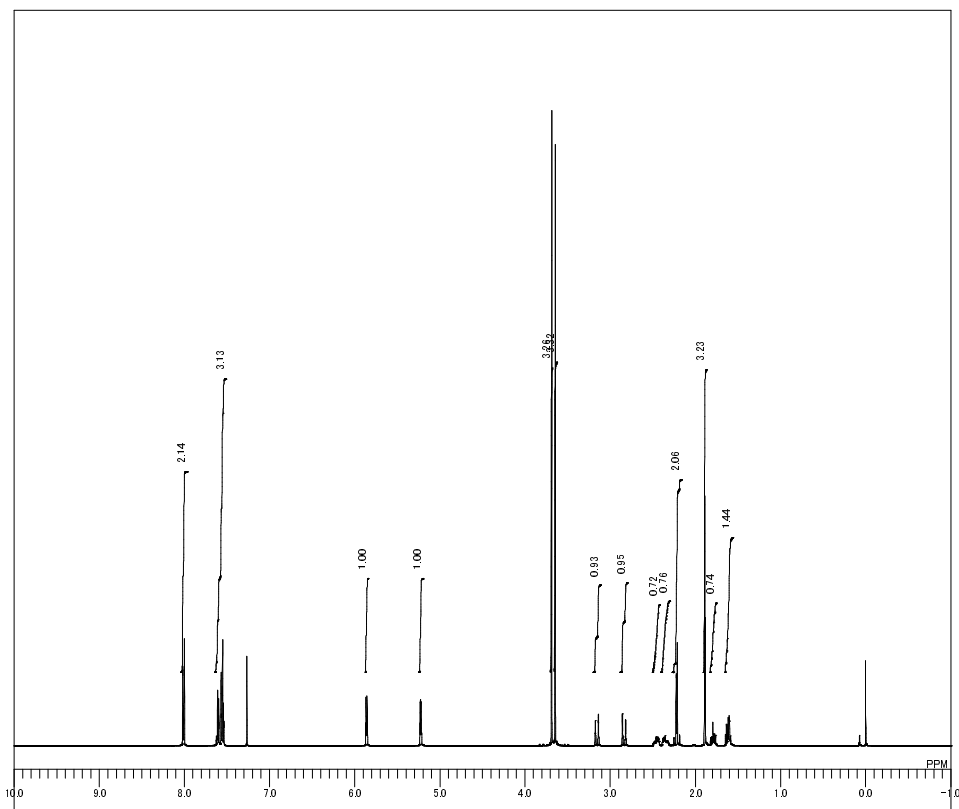


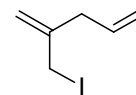
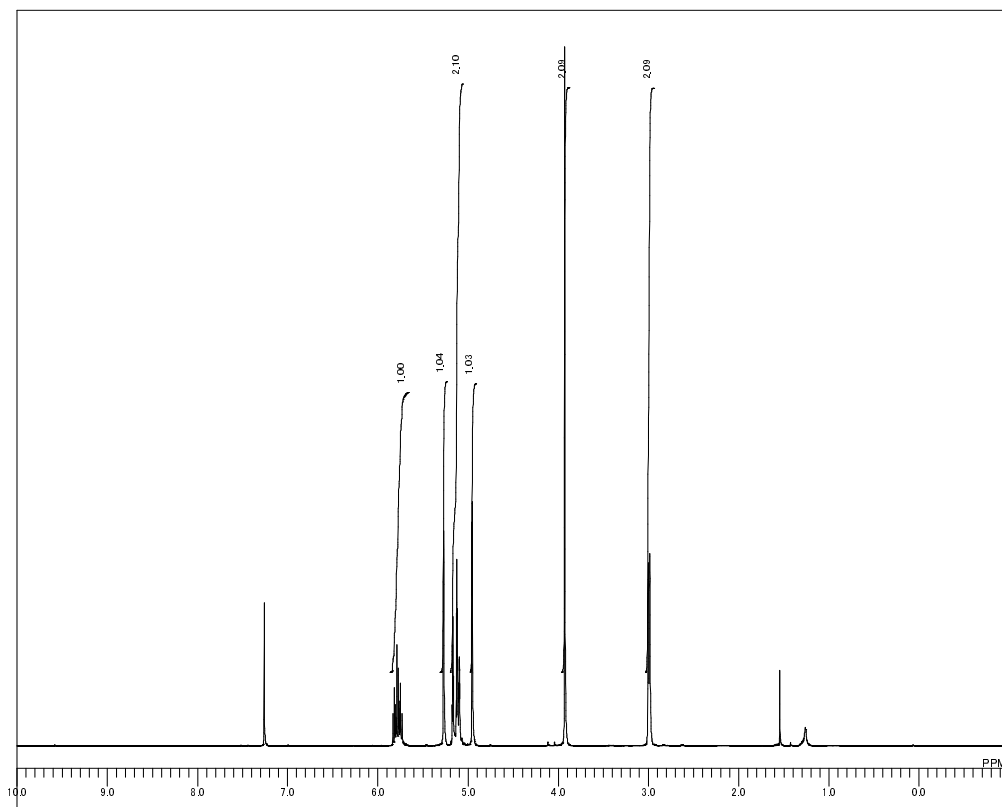
OBNUC 1H
 EXMOD single_pulse_ax2
 OBFRQ 600.17 MHz
 SLVNT CDCl₃
 EXREF 0.00 ppm



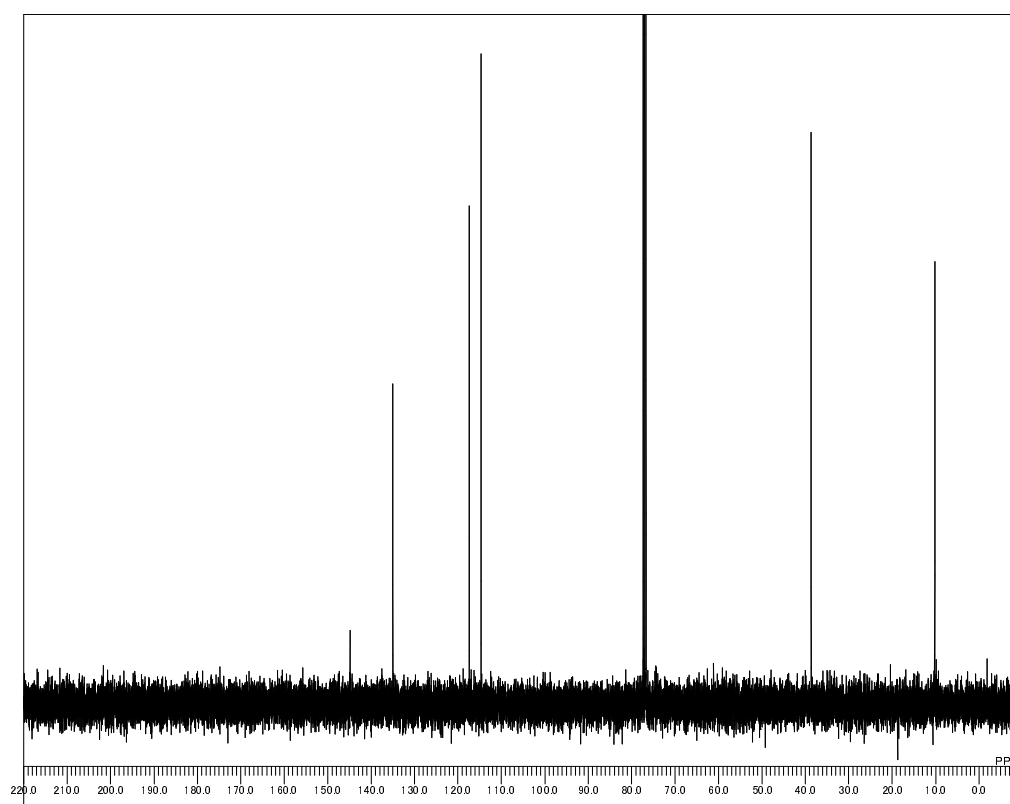
OBNUC 13C
 EXMOD single_pulse_dec
 OBFRQ 150.92 MHz
 SLVNT CDCl₃
 EXREF 77.00 ppm

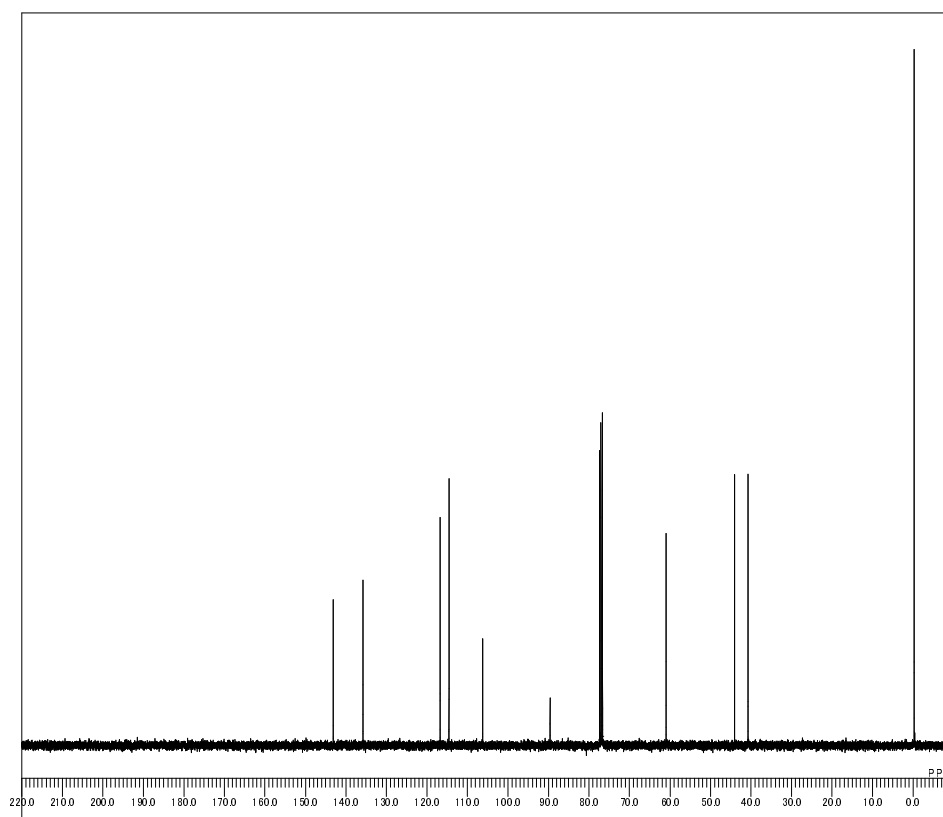
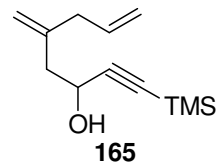
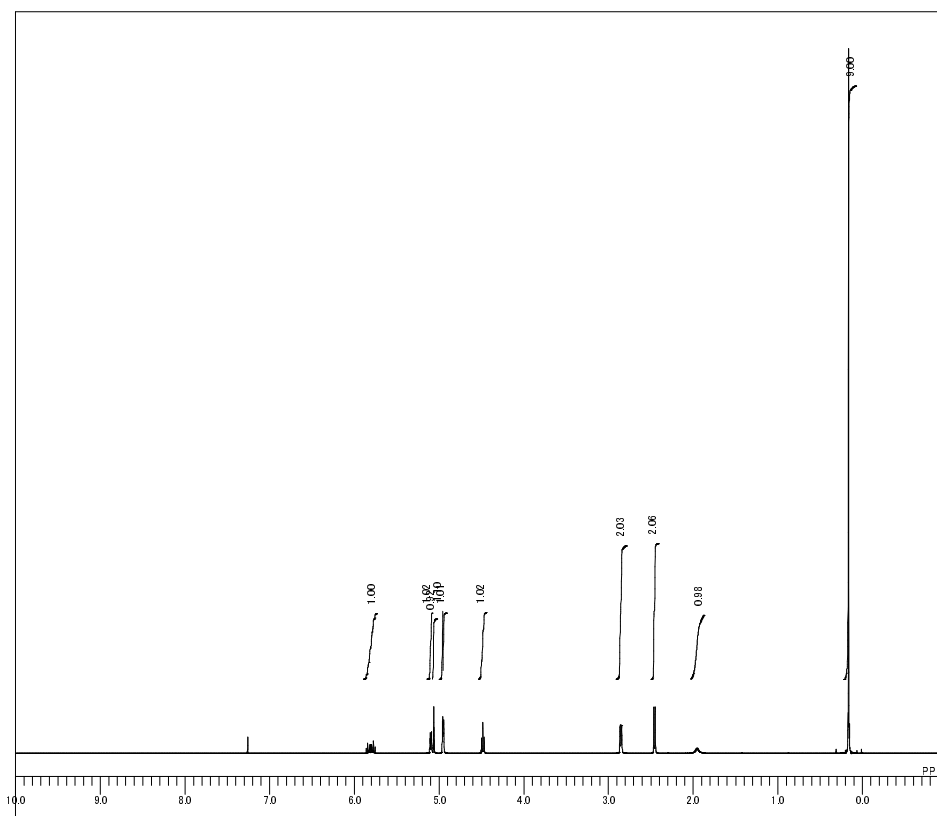


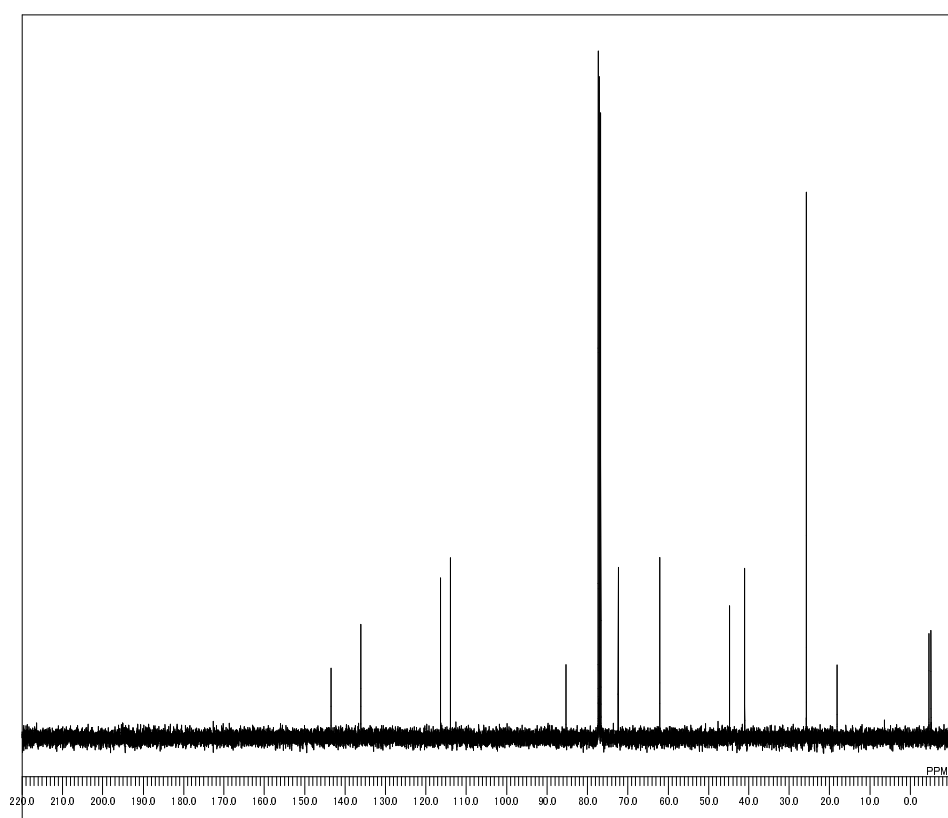
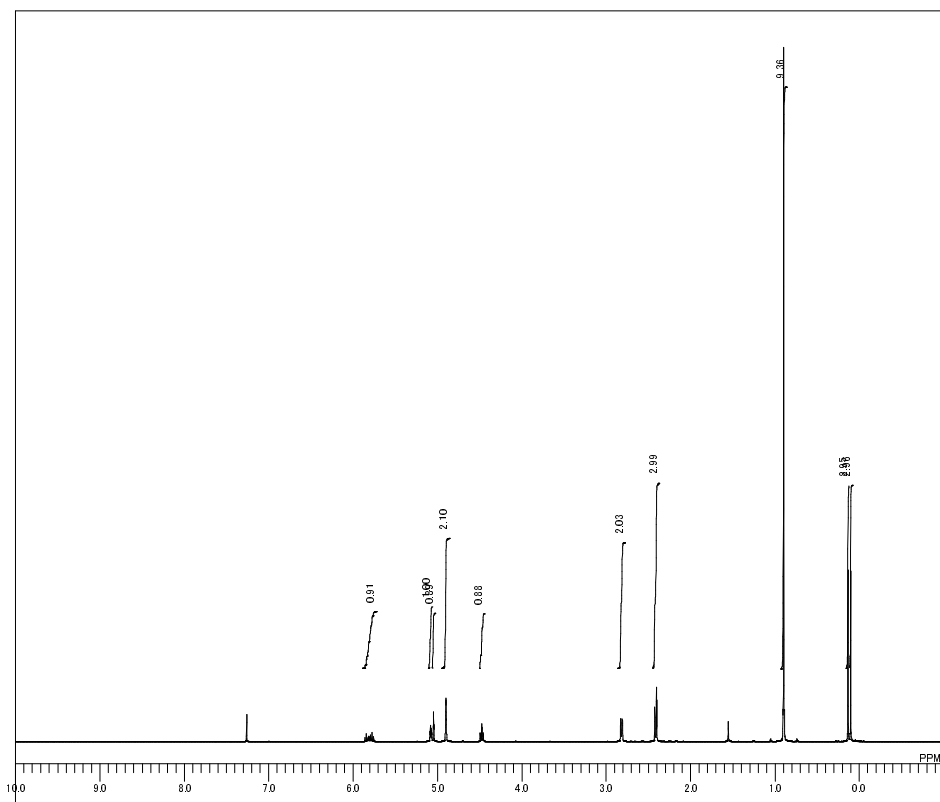


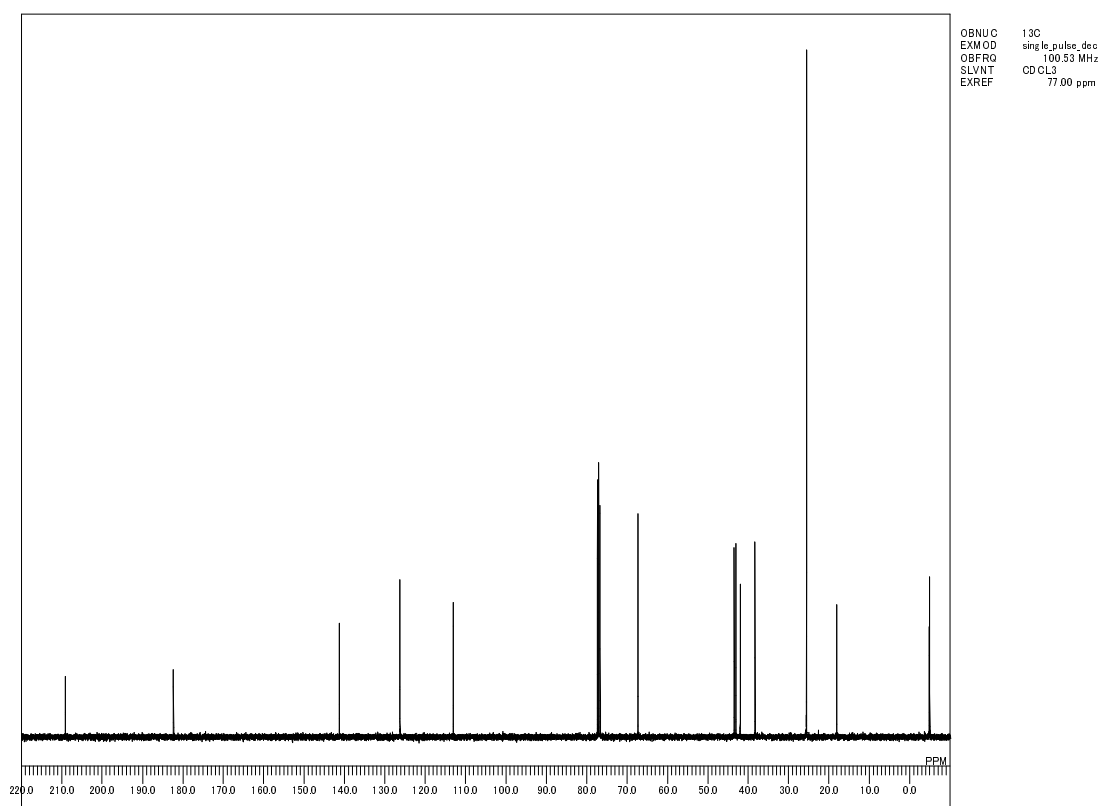
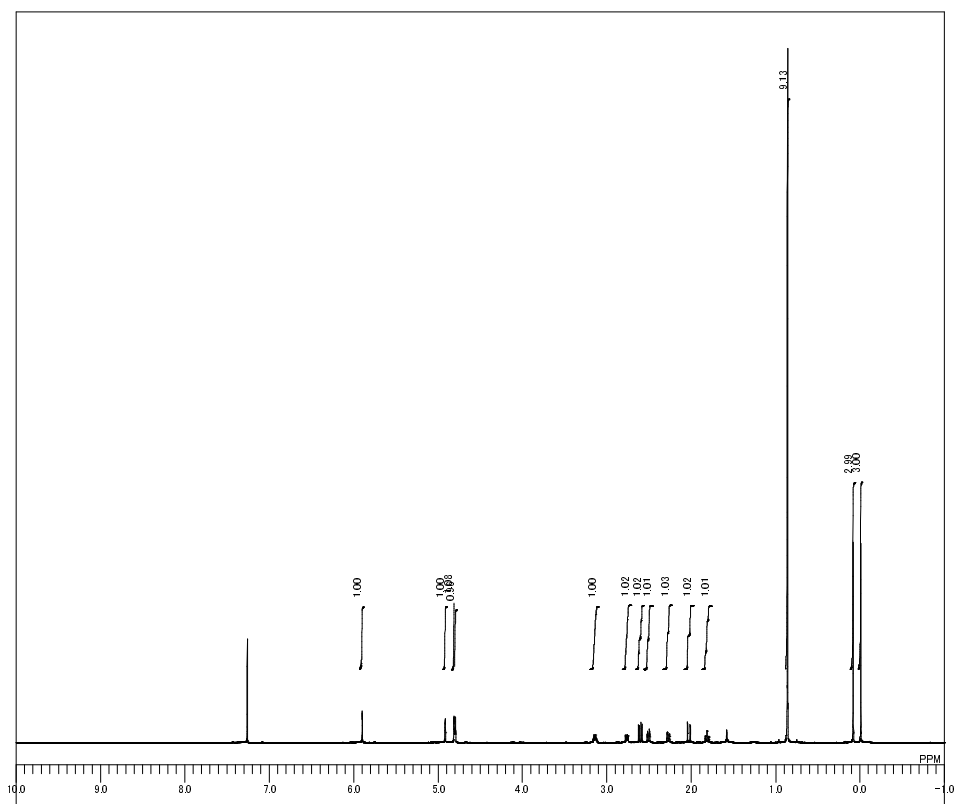


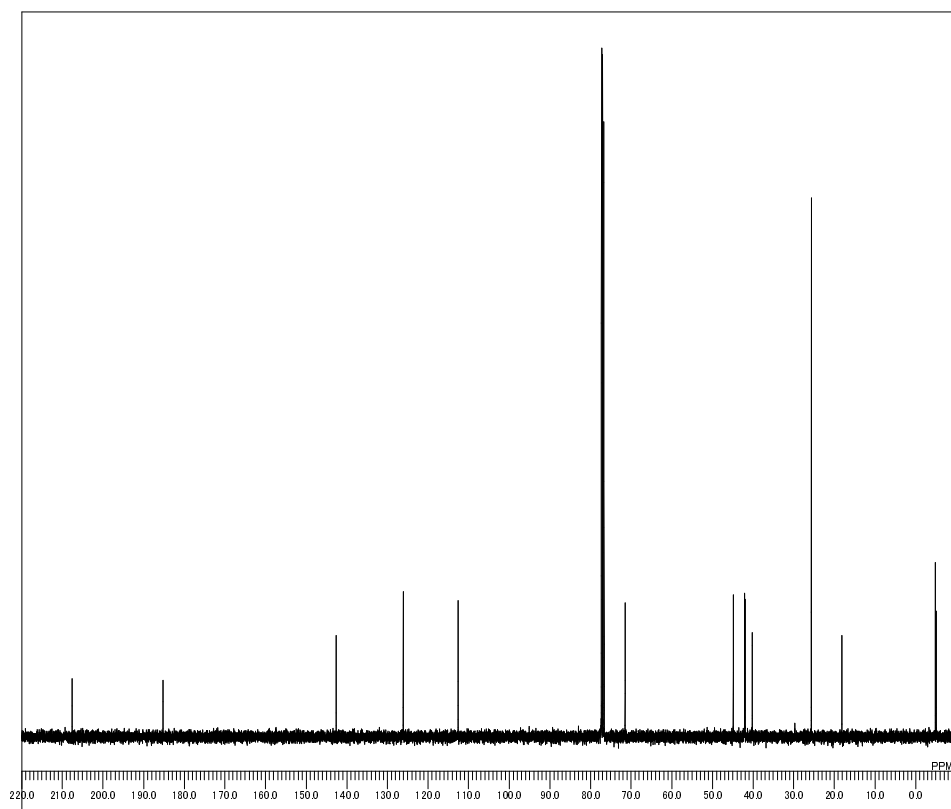
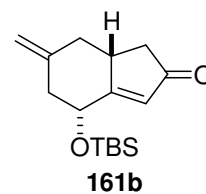
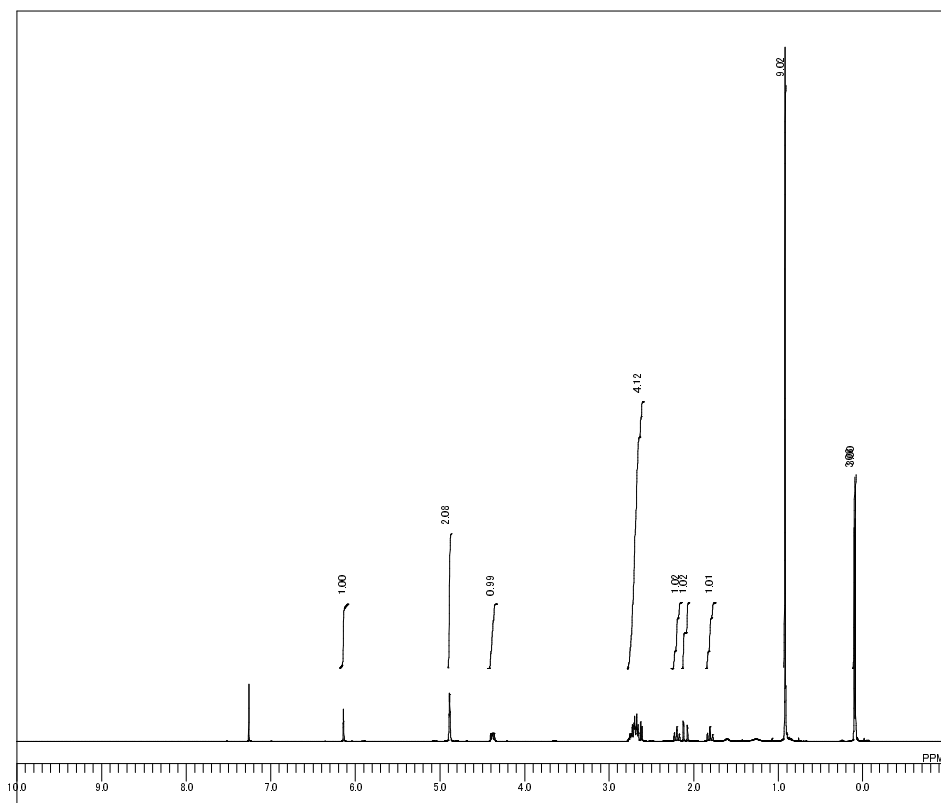
163

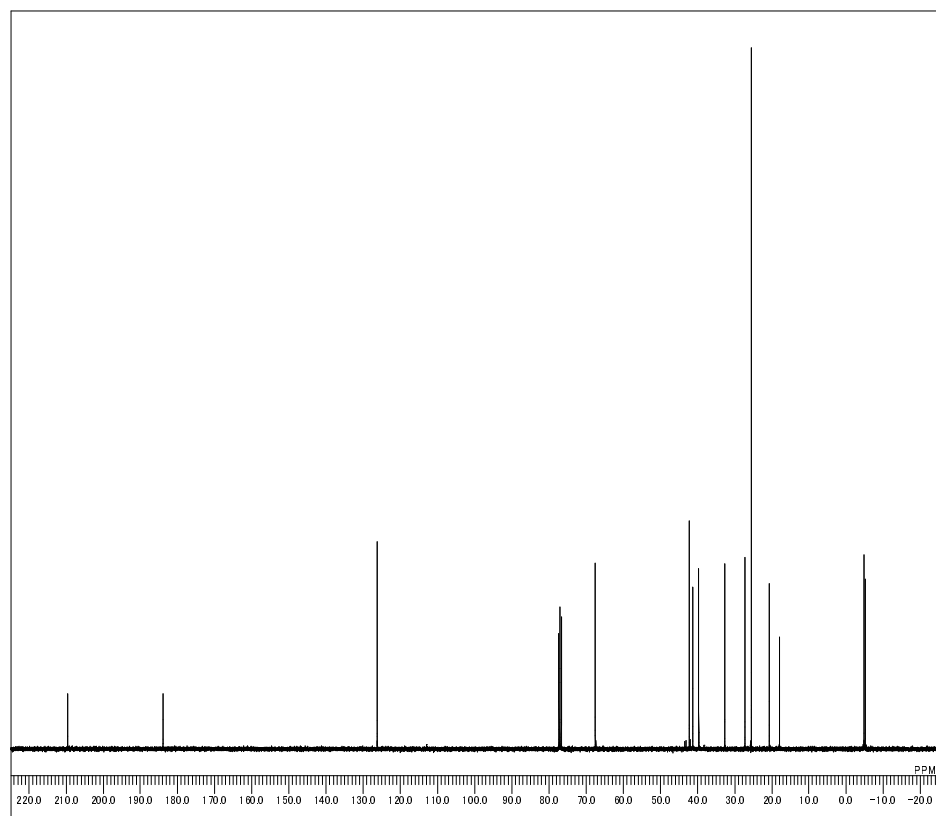
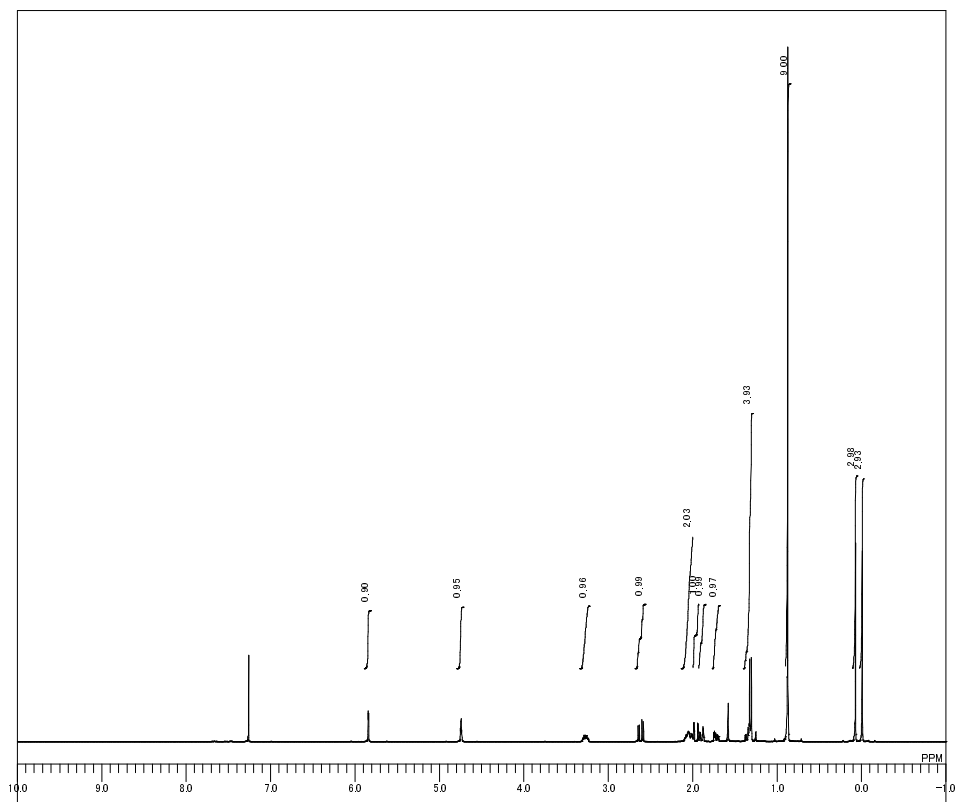


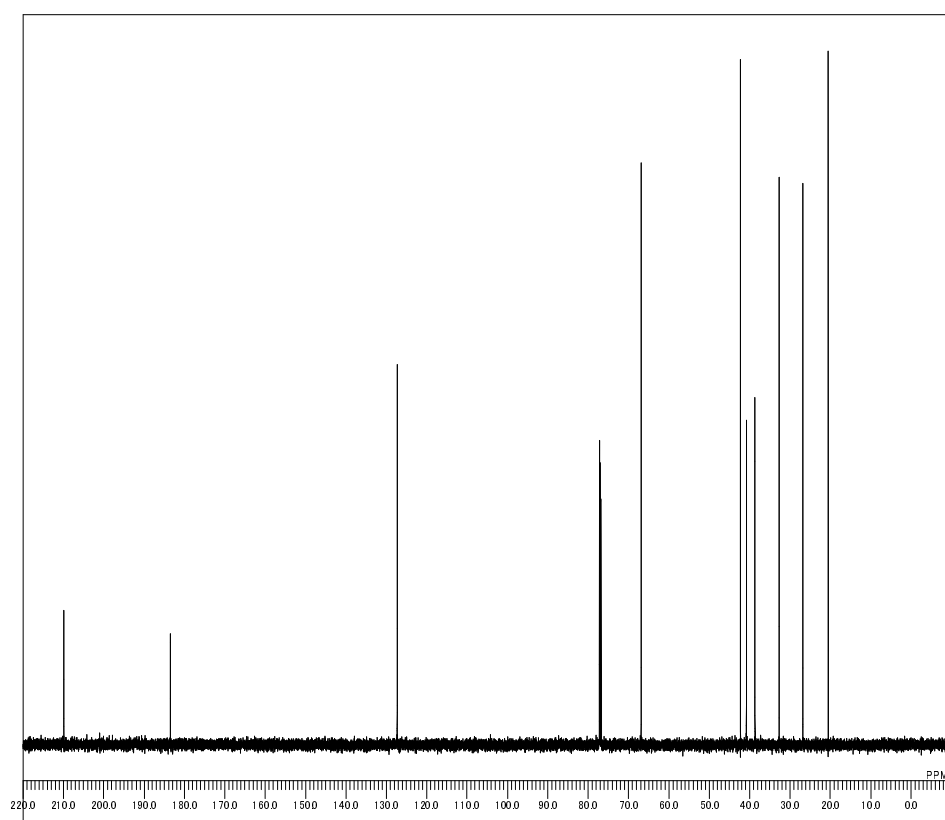
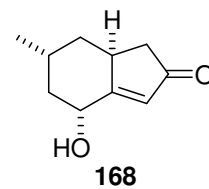
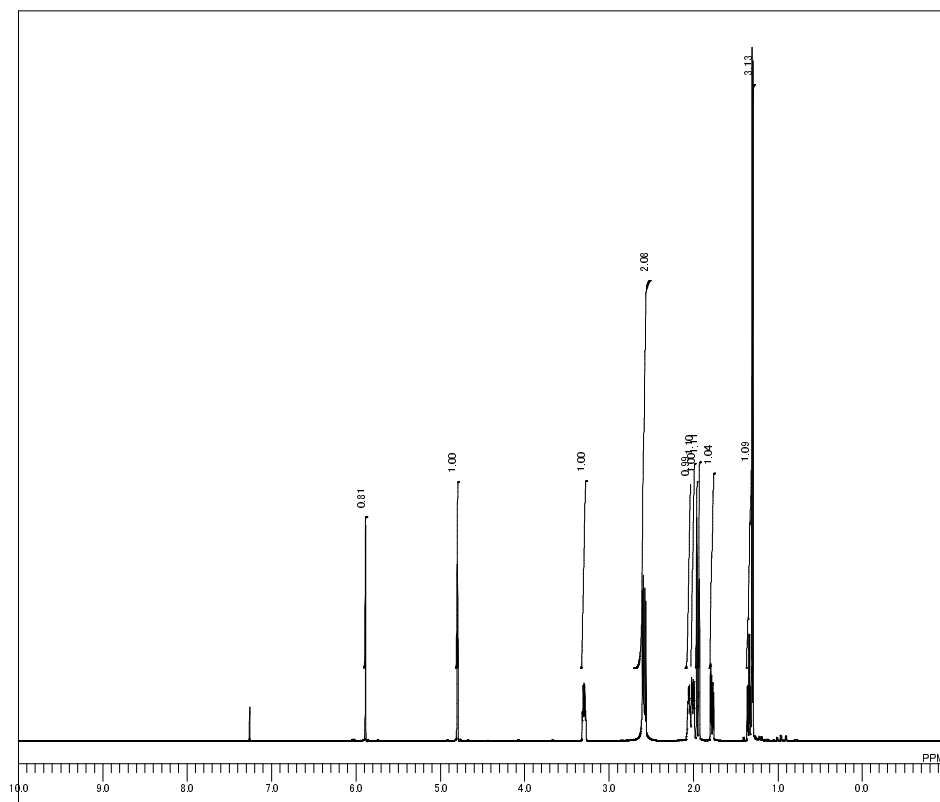


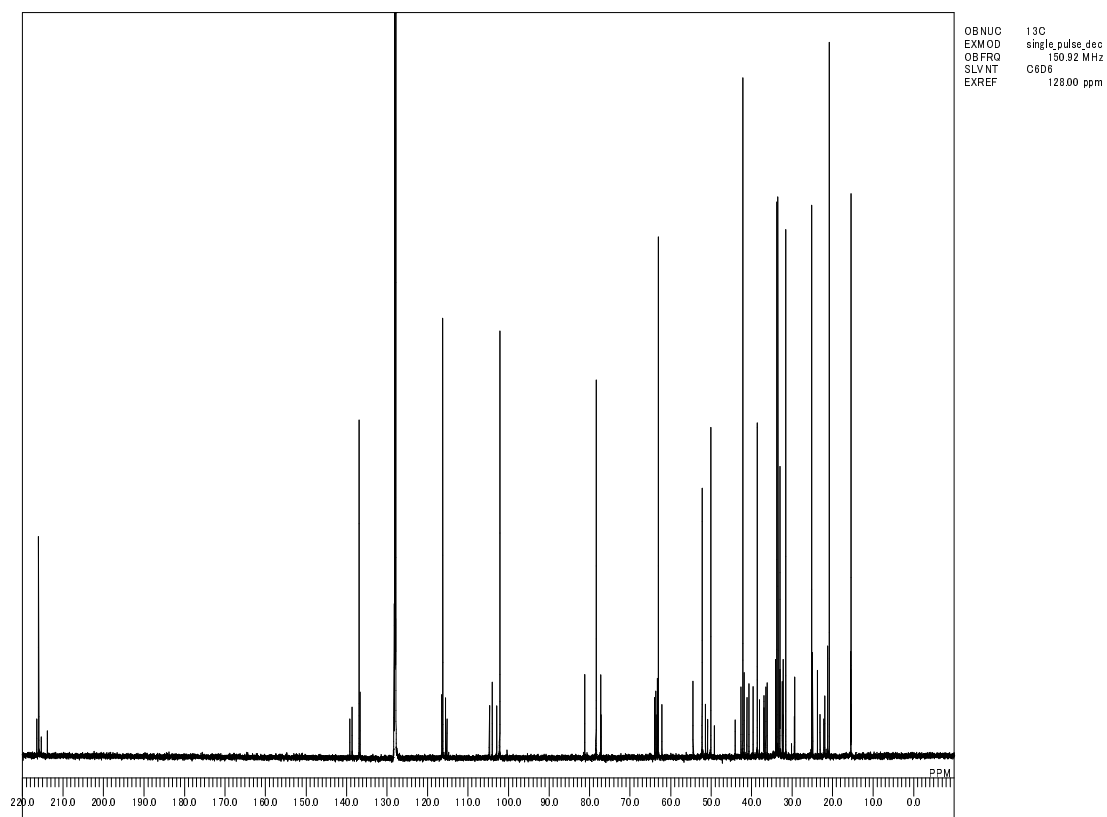
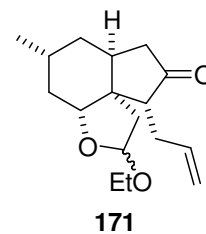
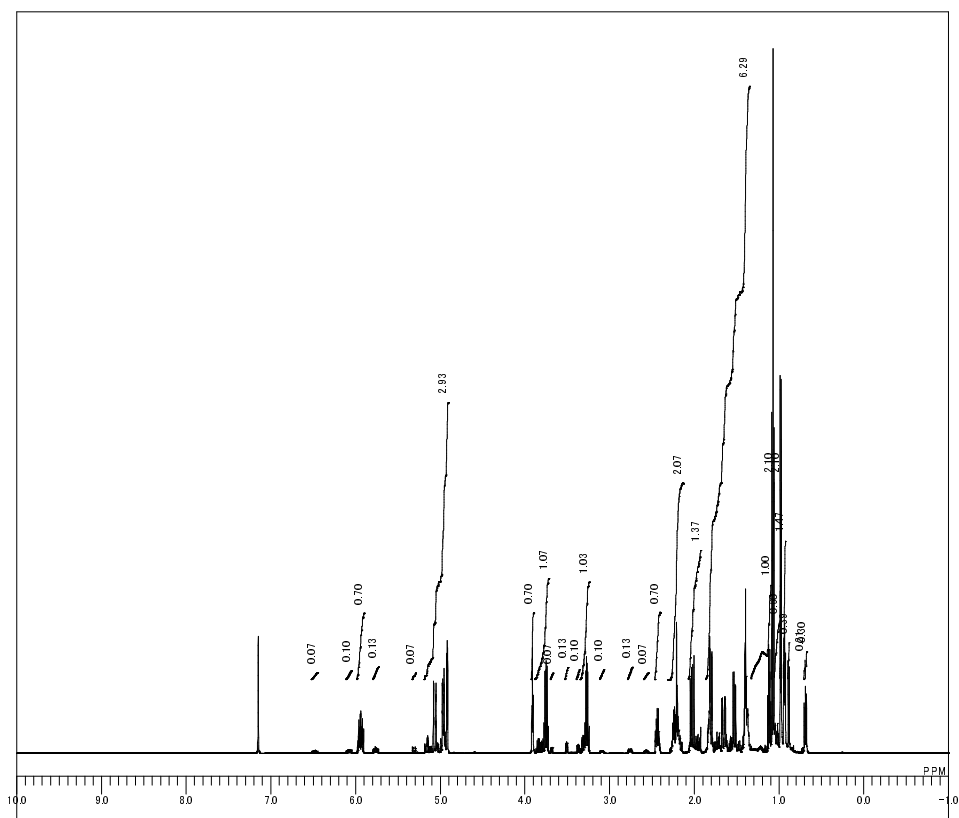


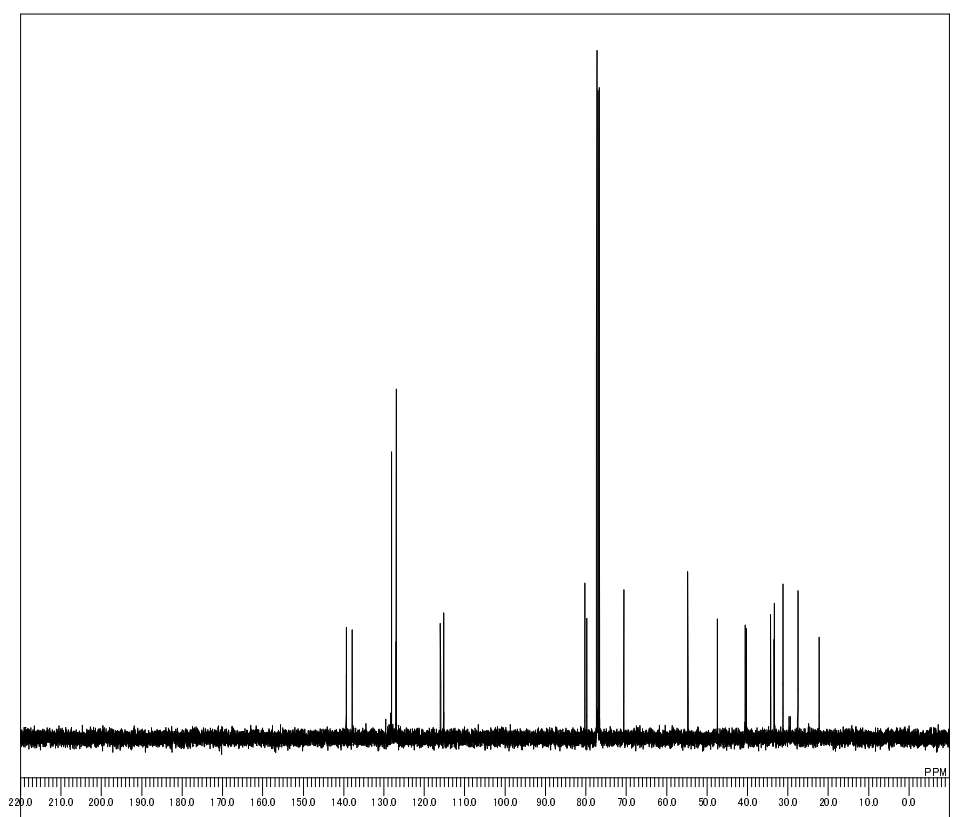
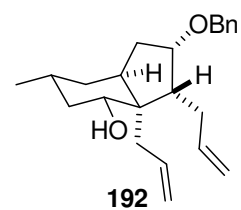
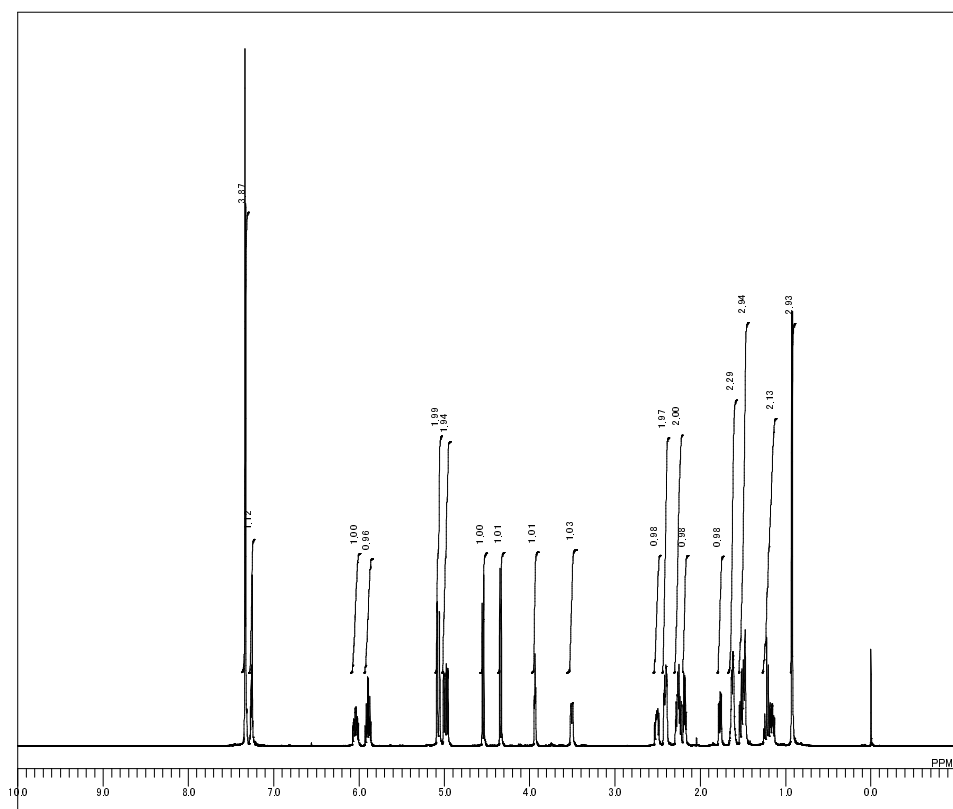


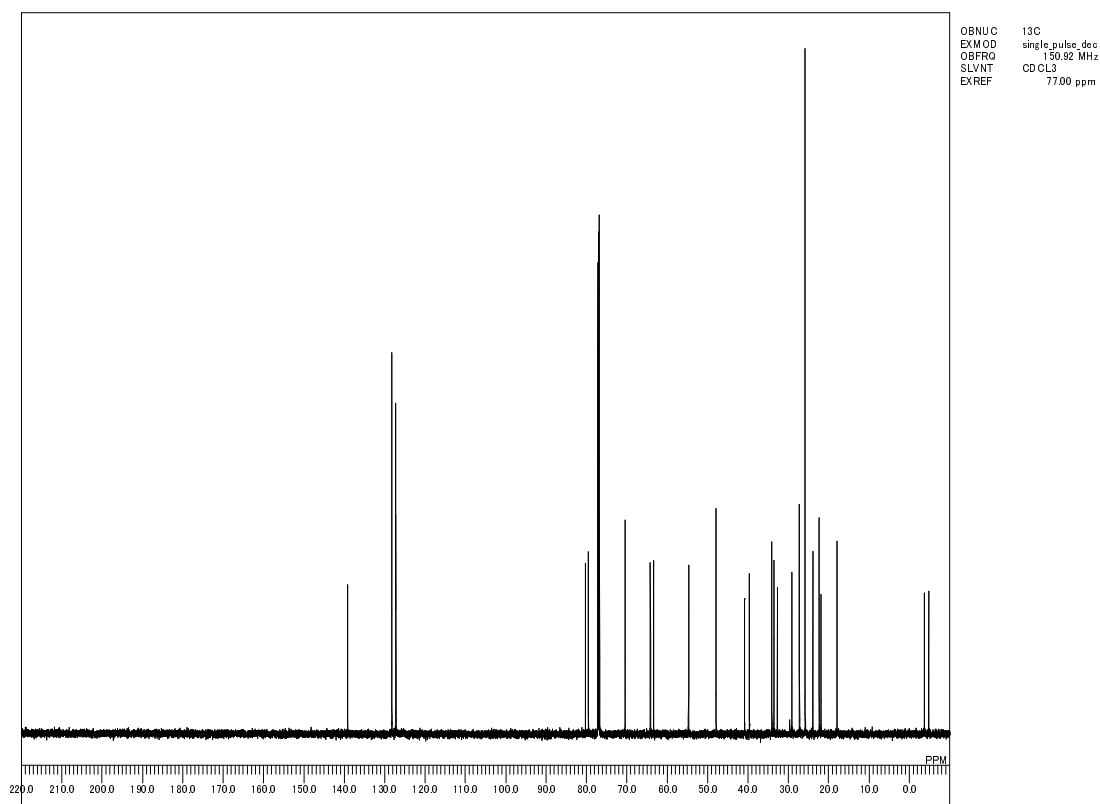
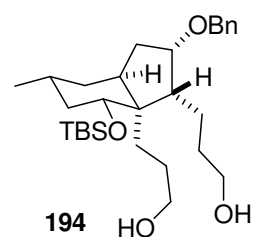
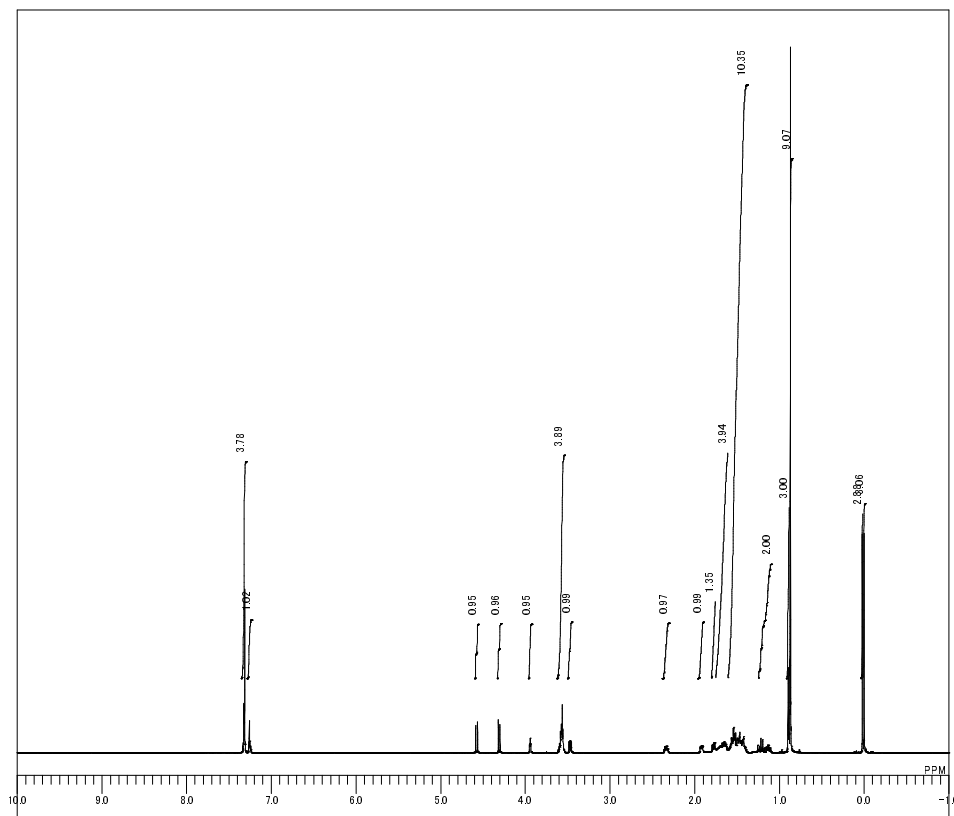


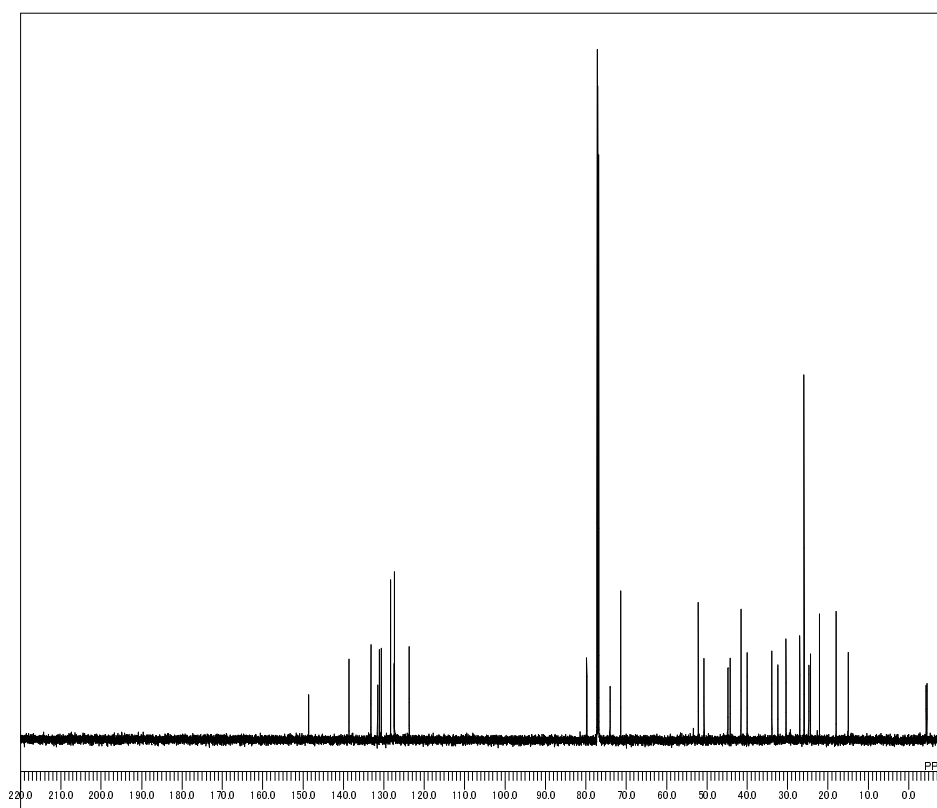
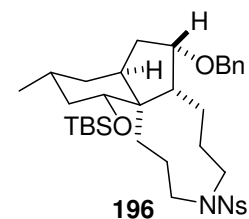
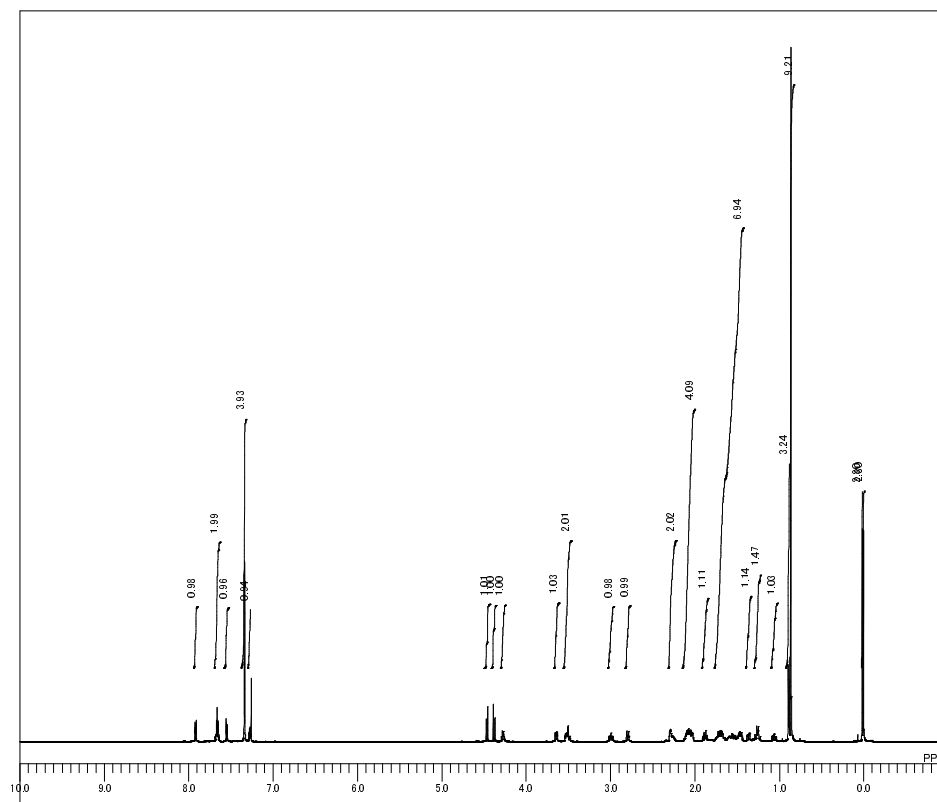


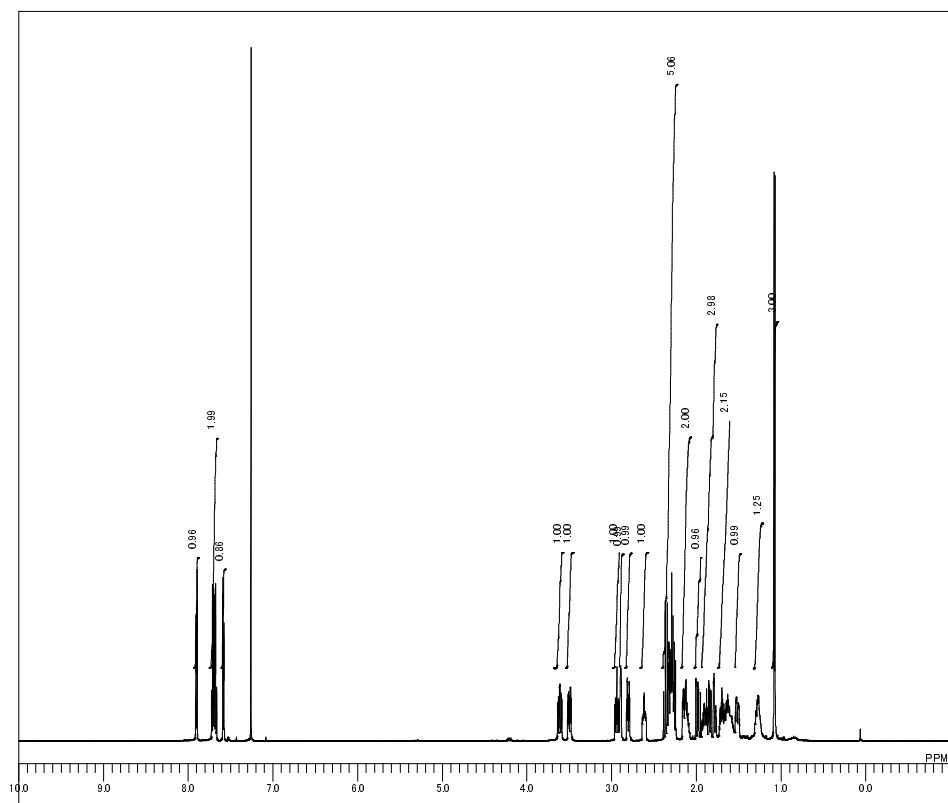




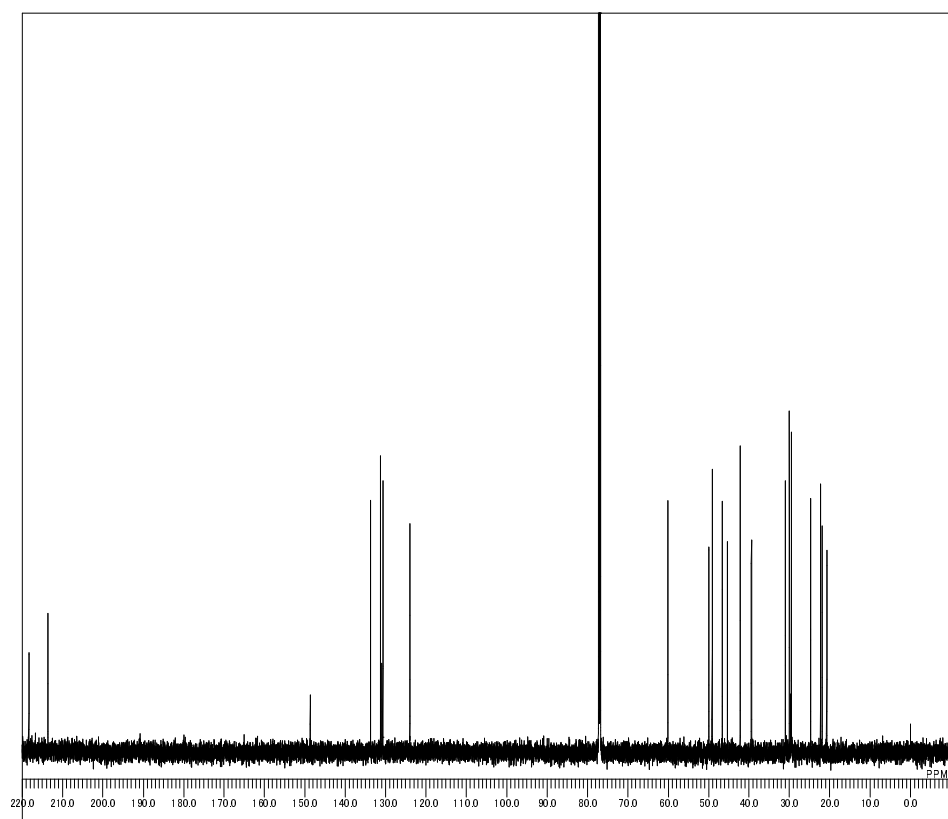
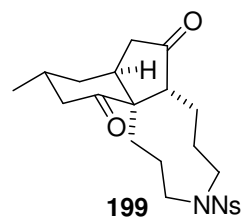




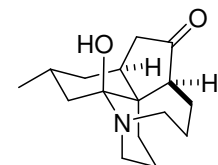
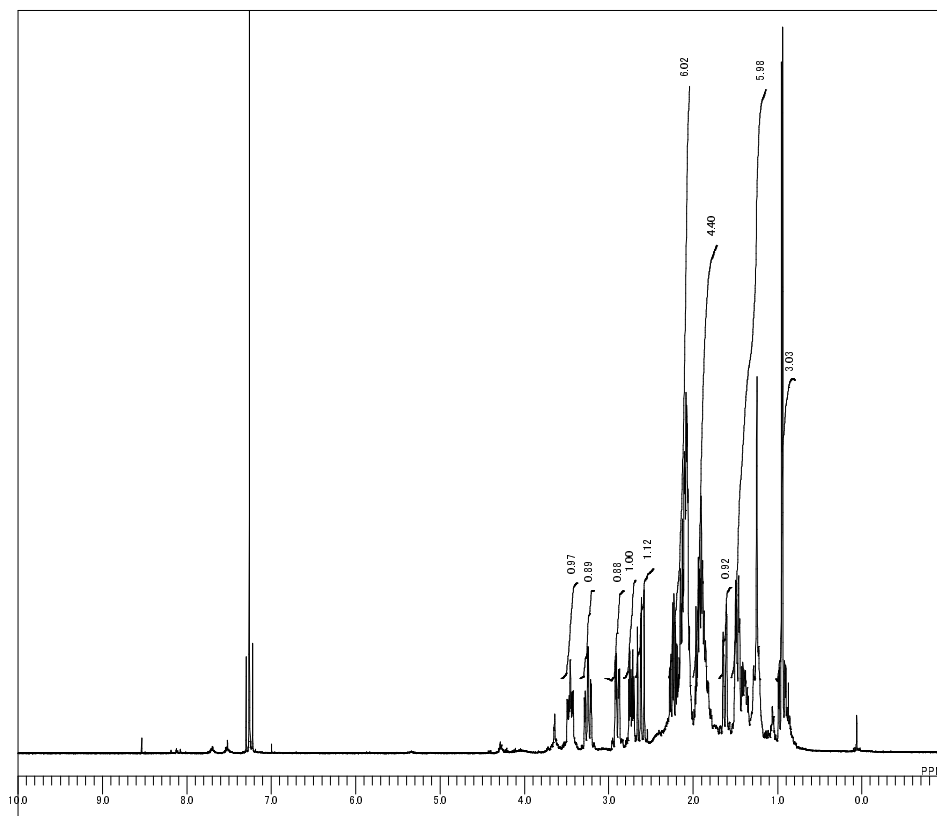




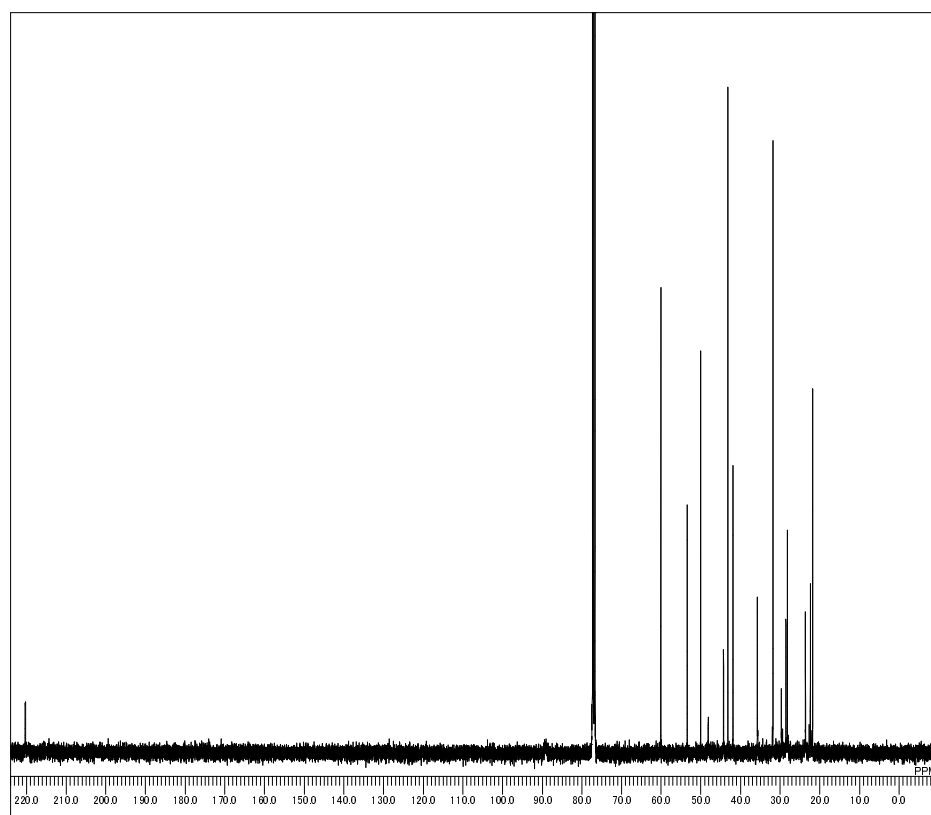
OBNUC 1H
 EXMOD single_pulse_nx2
 OBFRQ 600.17 MHz
 SLVNT CD CL3
 EXREF 7.26 ppm

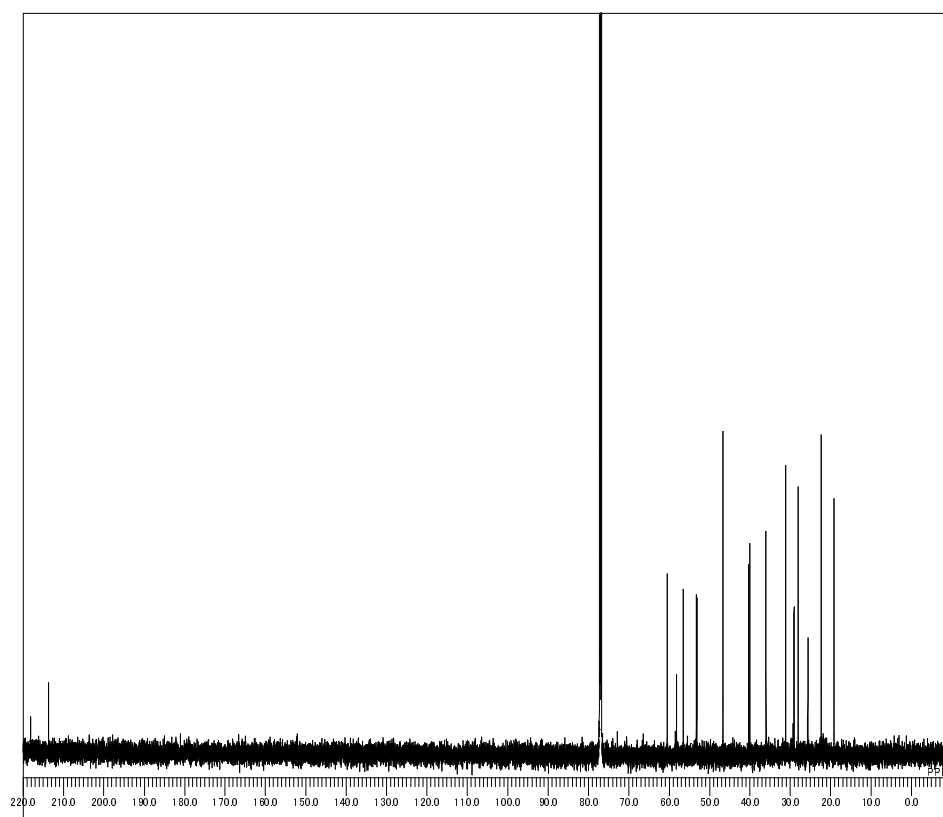
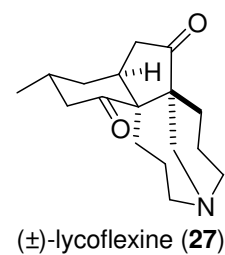
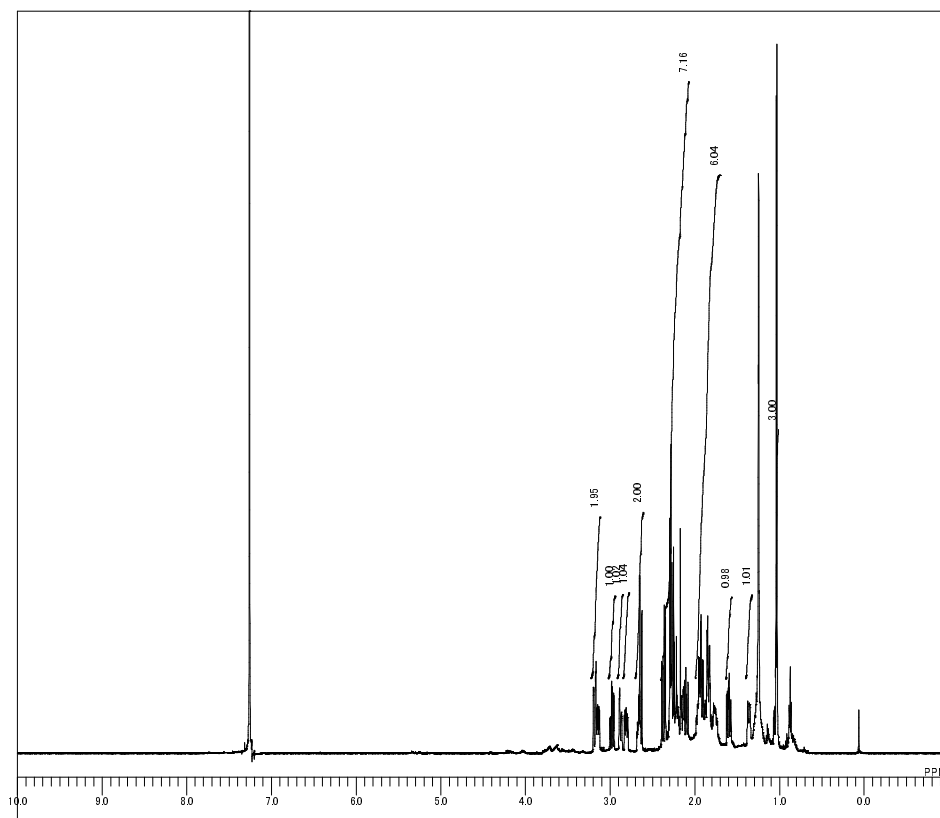


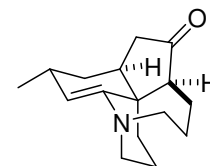
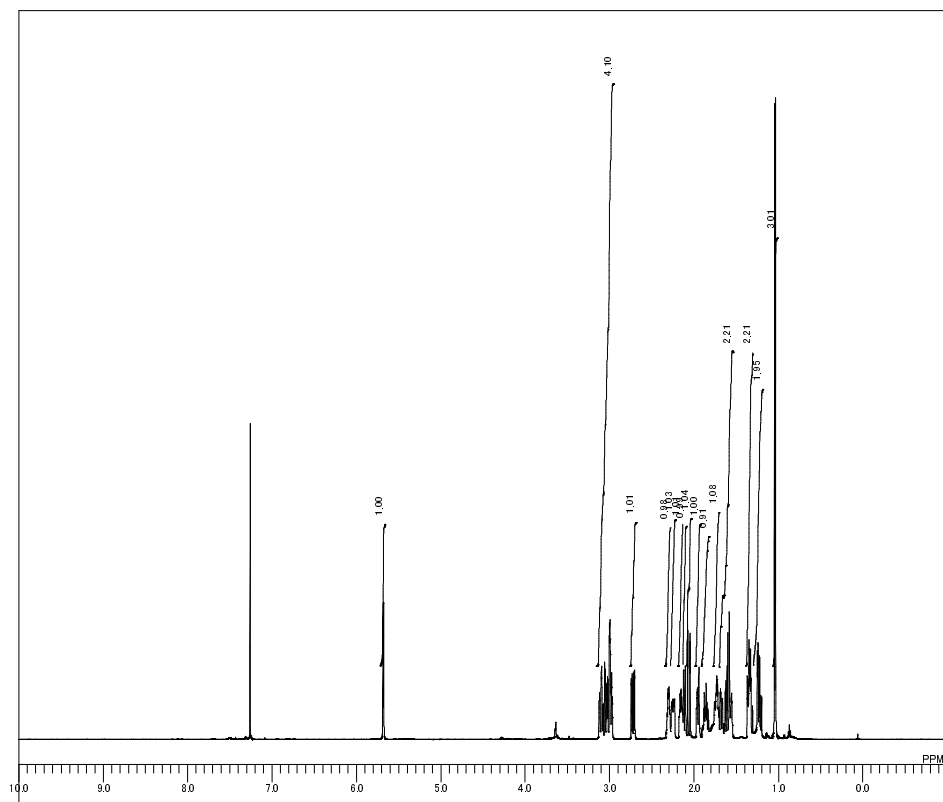
OBNUC 13C
 EXMOD single_pulse_dec
 OBFRQ 150.92 MHz
 SLVNT CD CL3
 EXREF 77.00 ppm



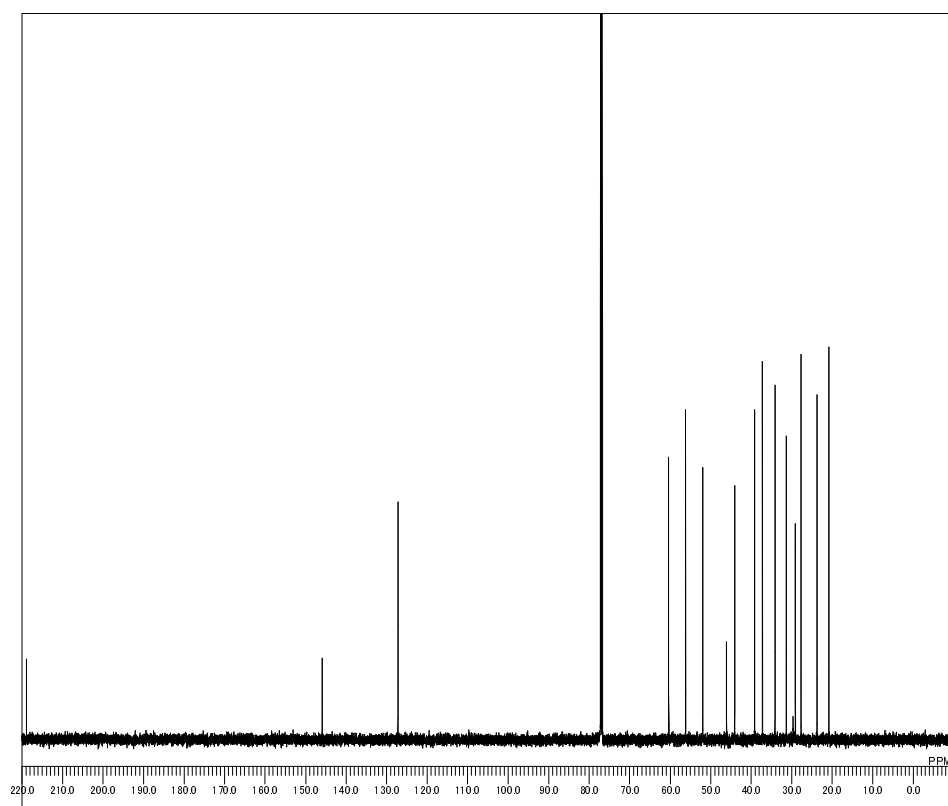
(±)-fawcettimine (**12**)

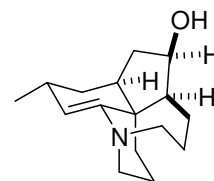
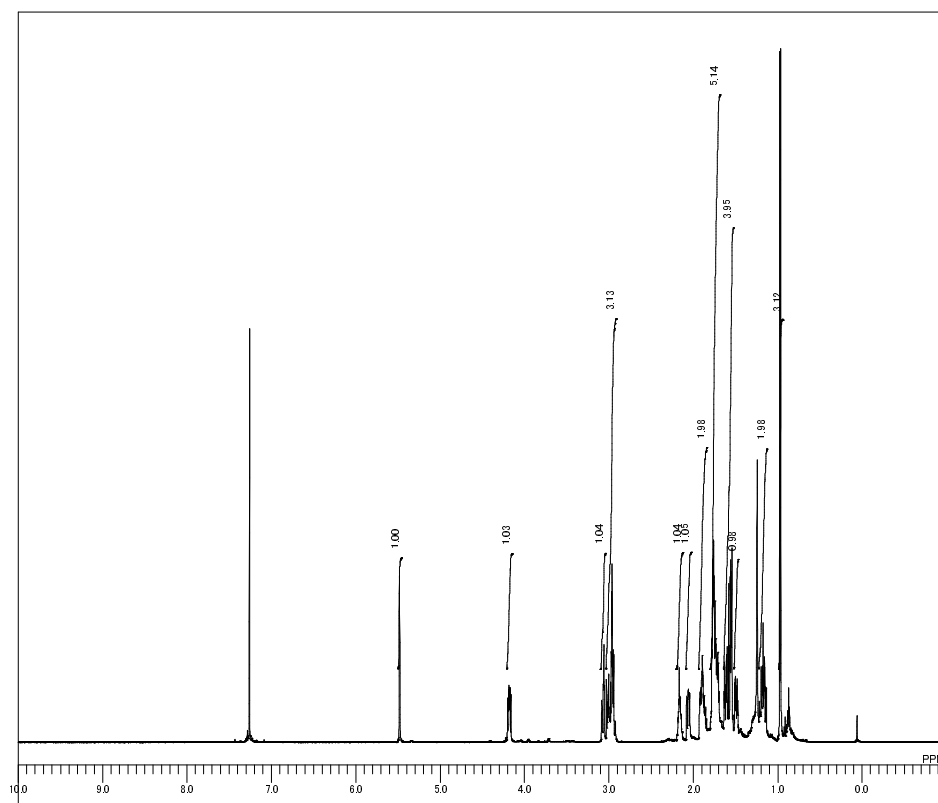




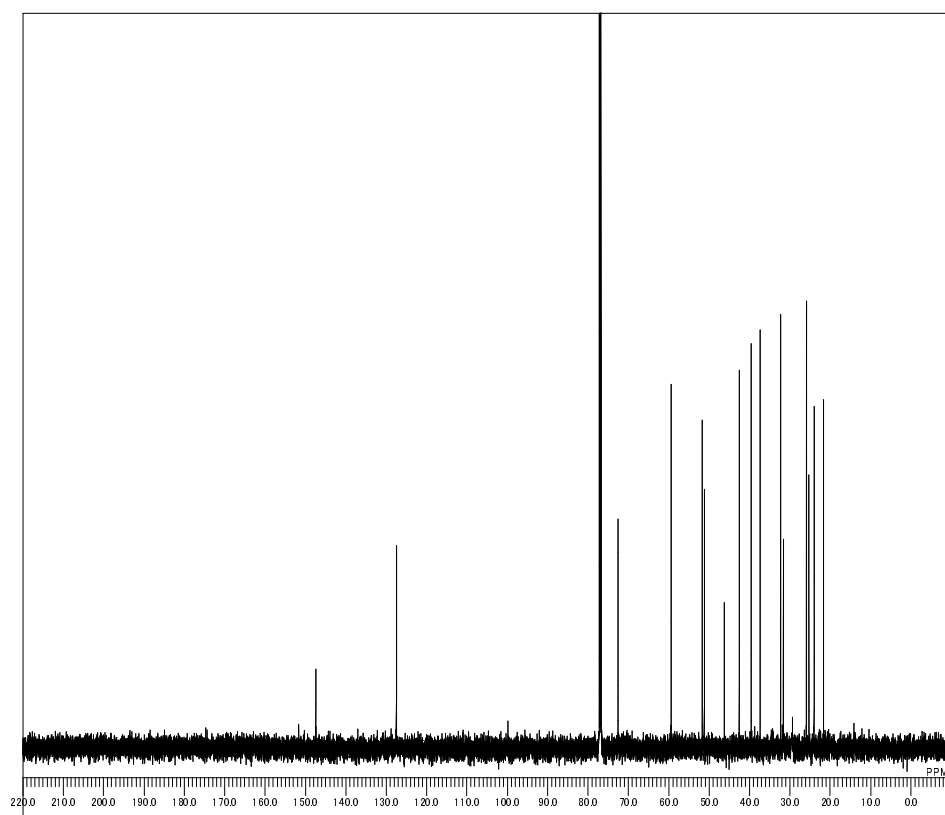


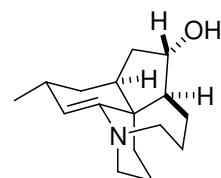
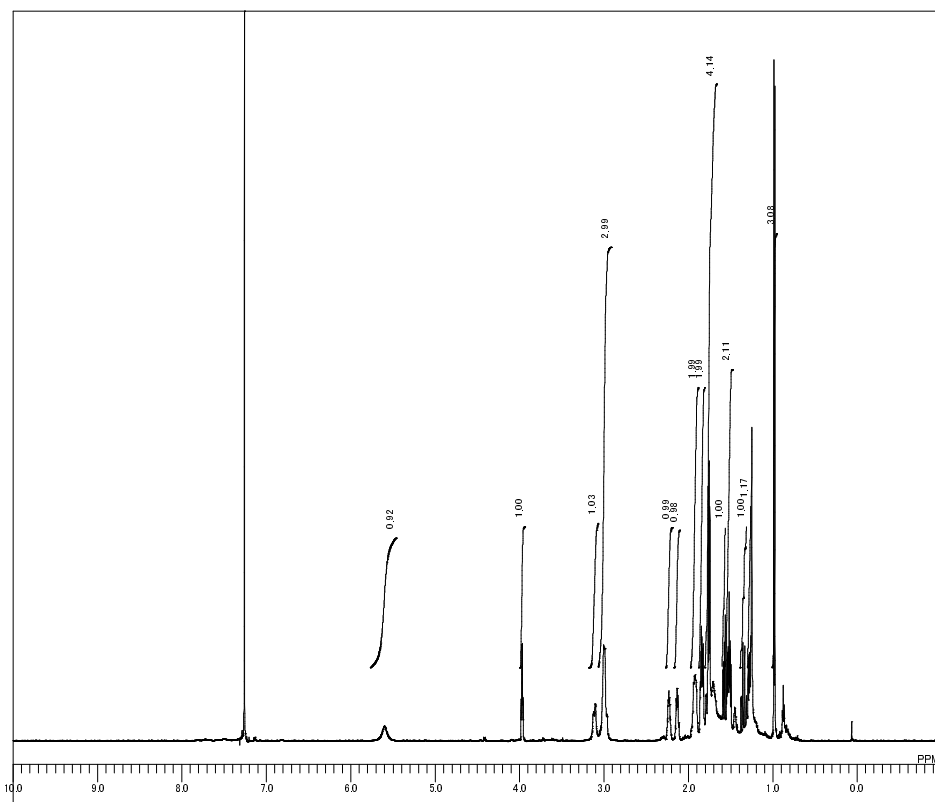
(±)-fawcettidine (18)



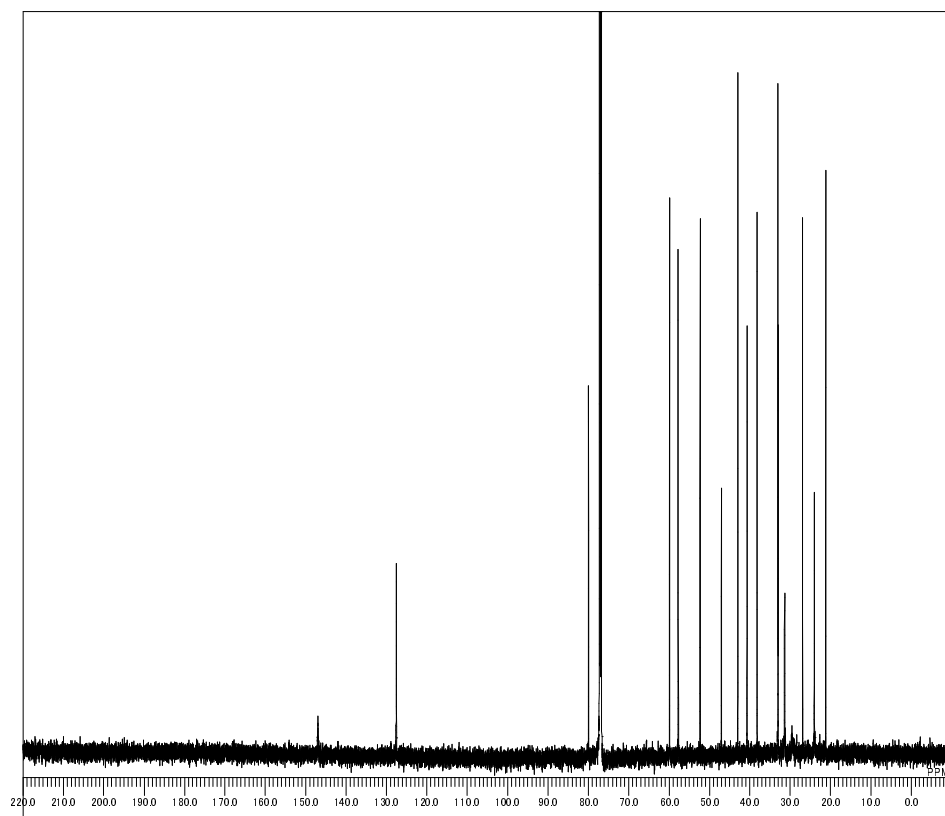


(±)-dihydrofawcettidine
(201)

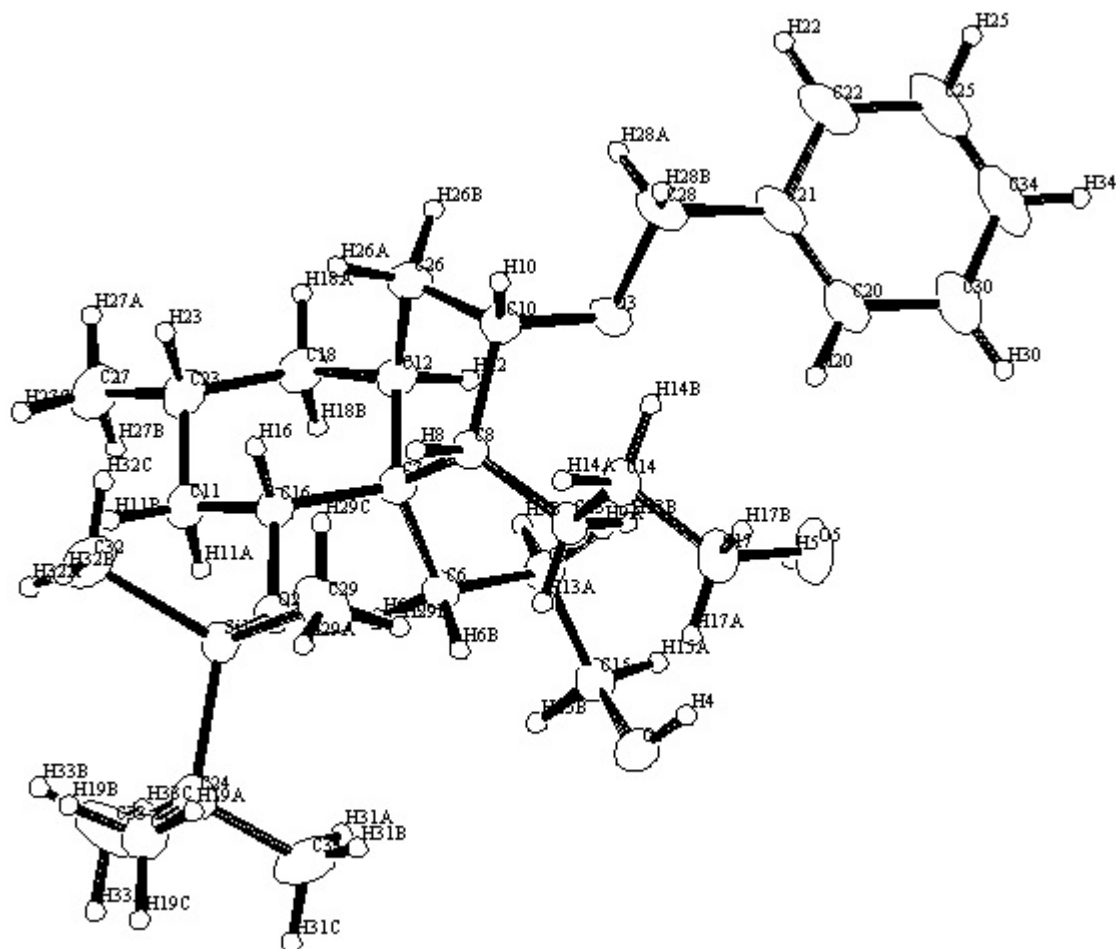
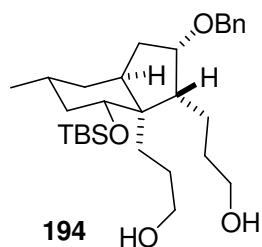




(±)-lycposerramine-Q
(121)



X 線結晶構造解析データ



Lattice Parameters:

$a = 17.908(1)\text{\AA}$, $b = 9.3890(5)\text{\AA}$, $c = 19.081(2)\text{\AA}$

$\beta = 111.669(2)^\circ$, $V = 2981.7(3)\text{\AA}^3$

CCDC-915750 (**194**) contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.


$$\alpha = 104.773(4)^\circ, \beta = 92.722(2)^\circ, \gamma = 94.778(4)^\circ,$$
$$V = 1364.5(4)\text{\AA}^3$$

99